

玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗特发性脉络膜新生血管病变

吕春燕¹, 高磊², 刘文杰³, 姜凯², 林旭明²

作者单位:¹(265300)中国山东省栖霞市中医医院眼科;
²(264000)中国山东省烟台市,青岛大学医学院附属烟台毓璜顶
医院眼科;³(262700)中国山东省寿光市人民医院眼科
作者简介:吕春燕,女,青岛大学在职研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:高磊,男,硕士研究生导师,教授,研究方向:眼底病。
GL6365@yahoo.com.cn
收稿日期:2011-04-12 修回日期:2011-06-07

Intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) for treatment of idiopathic choroidal neovascularization

Chun-Yan Lü¹, Lei Gao², Wen-Jie Liu³, Kai Jiang²,
Xu-Ming Lin²

¹Department of Ophthalmology, QiXiaShi TCM Hospital, Qixia 265300, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University Medical College, Yantai 264000, Shandong Province, China; ³Department of Ophthalmology, Shouguang People's Hospital, Shouguang 262700, Shandong Province, China

Correspondence to: Lei Gao. Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University Medical College, Yantai 264000, Shandong Province, China. GL6365@yahoo.com.cn

Received: 2011-04-12 Accepted: 2011-06-07

Abstract

• **AIM:** To evaluate the safety and efficacy of intravitreal Bevacizumab (Avastin) in patients with idiopathic choroidal neovascularization (ICNV).

• **METHODS:** The records of patients treated with intravitreal injection of 2.5mg Bevacizumab for ICNV were retrospectively reviewed. All patients were evaluated by complete ophthalmic examination, optical coherence tomography (OCT) and fluorescein and/or indocyanine green angiography. Repeated treatment with intravitreal bevacizumab occurred if there were signs of persistent or recurrent exudation. Changes in best corrected visual acuity (BCVA), central foveal thickness (CFT) over at least 6 months were the main outcome measures.

• **RESULTS:** Forty eyes of 40 patients (19 males and 21 females) with the average age of 33.0 ± 6.8 were included. The mean baseline of BCVA and CFT were 0.66 ± 0.35 (logMAR) and $275.39 \pm 107.59 \mu\text{m}$, respectively. One month after injection, the mean BCVA (logMAR 0.30 ± 0.29 , $P=0.000$) and CFT ($185.39 \pm 45.77 \mu\text{m}$, $P=0.000$) were significantly improved. At the last visit of 9.2 months follow up, both BCVA (logMAR 0.31 ± 0.38 , $P=$

0.000) and CFT ($192.38 \pm 55.52 \mu\text{m}$, $P=0.000$) showed significant improvements over baseline values. BCVA was improved by at least two lines in 27 eyes (67.5%), remained stable in 8 eyes (20.0%) at the last visit. A total of 52 injections were performed and the average number of injections was 1.30/eye in the group. About 63.6% of re-injections gained at least two lines of vision improvement one month following the re-treatment. No serious ocular or systemic adverse events were observed.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of bevacizumab for ICNV was well tolerated with an improvement in BCVA, CFT over the mean 9.2 months follow-up period. Re-injection of intravitreal bevacizumab should be administered when needed.

• **KEYWORDS:** idiopathic choroidal neovascularization/drug therapy; choroidal neovascularization/drug therapy; antibody; monoclonal/therapeutic use; Bevacizumab

Lü CY, Gao L, Liu WJ, et al. Intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin) for treatment of idiopathic choroidal neovascularization. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011;11(7):1220-1223

摘要

目的: 评估抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Bevacizumab (Avastin) 玻璃体腔注射治疗特发性脉络膜新生血管病变 (idiopathic choroidal neovascularization, ICNV) 的疗效和安全性。

方法: 对 40 例接受玻璃体腔注射 Bevacizumab (2.5mg) 治疗的 ICNV 患者进行回顾分析, 主要评价指标包括最佳矫正视力 (best-corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度 (central foveal thickness, CFT)。对注射后 1mo 症状无改善或病情反复者并经眼底荧光素血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 和/或光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 证实者进行眼内重复注射。

结果: 所有 40 例 40 眼患者均完成至少 6mo 的随访, 其中男 19 例, 女 21 例, 平均年龄 33.0 ± 6.8 岁。治疗前患者的基线平均对数 BCVA 为 0.66 ± 0.35 , CFT 为 $275.39 \pm 107.59 \mu\text{m}$ 。注药后 1mo 平均对数 BCVA 为 0.30 ± 0.29 ($P=0.000$), CFT 为 $185.39 \pm 45.77 \mu\text{m}$ ($P=0.000$); 本组患者经平均 9.2mo 的随访, 平均对数 BCVA 提高至 0.31 ± 0.38 ($P=0.000$), CFT 降至 $192.38 \pm 55.52 \mu\text{m}$ ($P=0.000$), 均较基线水平有显著改善。终末随访时符合视力提高者为 27 眼 (67.5%), 稳定者 8 眼 (20.0%)。本组患者共接受了 52 次玻璃体腔内注射, 平均注射次数为 1.30 次/眼, 有 63.6% 患者在再注射术后 1mo 视力提高两行或两行以上。

结论: 玻璃体腔注射 Bevacizumab 能够快速有效地改善或稳定多数 ICNV 的病情, 但术后定期随访以及根据病情变

化进行再次注射是必要的。

关键词:特发性脉络膜新生血管/药物疗法;脉络膜新生血管化/药物疗法;抗体;单克隆/治疗应用;Bevacizumab

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 07. 030

吕春燕,高磊,刘文杰,等. 玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗特发性脉络膜新生血管病变. 国际眼科杂志 2011;11(7):1220-1223

0 前言

黄斑区脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)由于其病变位置的特殊性、病情的迁延性和治疗的棘手性而成为当今眼底疾病治疗的热点之一,多见于老年性黄斑变性(AMD)、高度近视、眼拟组织胞浆菌病综合征等,而那些尚未发现明确眼部或全身疾病导致的黄斑 CNV 则归为特发性脉络膜新生血管(idiopathic choroidal neovascularization, ICNV),发病年龄相对较为年轻^[1]。虽然对黄斑中心凹外的 CNV 可以进行传统激光光凝,但对中心凹下的 CNV 进行上述激光治疗后所造成的中心暗点以及高复发率无疑制约了其临床应用^[2,3],其他针对黄斑中心凹下 CNV 的治疗如放射治疗、黄斑下手术、黄斑转位,经瞳孔温热疗法等虽有尝试和报道,但效果不佳且伴有较高的并发症^[4-7],近年来光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)在某些报道中显示出良好的治疗效果,但单次治疗的高昂费用无疑限制了其应用的普遍性^[8,9]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知促新生血管形成最主要的刺激因子之一,Bevacizumab(Avastin, Genentech Inc, California, USA)是2004年通过美国食品及药物管理局(FDA)批准上市的一种重组人 VEGF 单克隆抗体,鉴于其能竞争性地与内源性 VEGF 受体结合,抑制血管内皮细胞的有丝分裂,减少新生血管形成^[10],虽然存在药物标识外使用(off-label)问题,它仍以相对好的短期治疗效果和低廉的治疗成本在国际眼科界被广泛应用,本文将对玻璃体腔注射 Bevacizumab 治疗 ICNV 的短期疗效和安全性进行总结和评价。

1 对象和方法

1.1 对象 自2007-05/2010-09 我院眼科门诊共对60例60眼 ICNV 患者实施玻璃体腔内注射 Bevacizumab,其中距首次注药随访时间超过6mo且资料完整的共40例40眼。男19例(47.5%),女21例(52.5%),右眼24只,左眼16只;年龄15~43(平均 33 ± 6.8)岁。所有 ICNV 的诊断均依据患者首次就诊所进行的眼科常规检查特别是眼底所见、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA),部分患者进行了吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA),并注意除外如眼外伤、脉络膜炎症、血管样条纹等黄斑病变。对于患眼等效近视屈光度 $\geq 6.00D$ 以及年龄超过60岁患者均予以除外。同时,所有患者均排除严重心血管等全身疾病和/或局部手术禁忌证并签署知情同意书,该研究获得医院医学伦理委员会同意。

1.2 方法 确定择期注药后,按照眼内手术进行准备,术前3d开始交替滴妥布霉素地塞米松滴眼液(典必殊)和左氧氟沙星滴眼液(海伦),盐酸丙美卡因滴眼液(爱尔卡因)行眼球表面麻醉,手术室内按内眼手术操作常规消毒铺巾,以1mL注射器抽取0.1mL的(2.5mg) Bevacizumab,

表1 治疗前后不同随访时间 logMAR 视力和 CFT 变化 $\bar{x} \pm s$

时间	眼数	LogMAR 视力	P	CFT(μm)	P
基线	40	0.66 \pm 0.35		275.39 \pm 107.59	
术后 1wk	36	0.43 \pm 0.33	0.000	228.62 \pm 64.50	0.001
术后 1mo	37	0.30 \pm 0.29	0.000	185.39 \pm 45.77	0.000
术后 3mo	22	0.24 \pm 0.29	0.000	191.68 \pm 70.21	0.000
术后 6mo	31	0.13 \pm 0.20	0.000	203.07 \pm 49.20	0.002
末次	40	0.31 \pm 0.38	0.000	192.38 \pm 55.52	0.000

颞下距角巩缘3.5mm经睫状体平坦部进针,将药物注射至玻璃体腔内,出针后使用棉签压迫进针口片刻,观察眼压及患者对光感的反应,术毕包眼至次日清晨,继续滴上述眼药水5d并口服抗生素3d以预防潜在的眼内感染。首次复诊为注药后第1d和3d,其目的为评价其安全性及有无严重不良反应。正式随访时间为术后1wk和术后1mo,然后每隔1mo随访1次,正式随访时的主要必查项目包括最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)、眼压、散瞳查眼底、彩色眼底照片和OCT。所有拟再次注射患者原则上均需再次进行FFA检查,本组病例重复注射的主要指征为:(1)首次注射1mo后视力无改善,FFA显示黄斑区CNV渗漏无明显改善或加重者,对不宜进行再次FFA检查者,则参照OCT的变化来决断;(2)视觉质量曾一度好转,但病情反复并经FFA和/或OCT证实者。评价项目:(1)视力检查:根据国际标准视力表由专人负责获得患者的BCVA,其评判指标:视力提高(BCVA提高2行或2行以上)、视力稳定(BCVA浮动在1行以内)、视力下降(BCVA降低2行或2行以上)。(2)OCT检查:采用Stratus OCT™ Model 3000(Carl Zeiss Meditec Dublin, CA,版本4.051),由专人负责采用Fast Macular Thickness模式,自动获得黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT),并在Retinal thickness(Single Eye)分析模式下通过阅读6幅断层扫描图像来判断自动测量的准确性,对图像变异明显而自动标记不正确者,则该幅图像不纳入统计。

统计学分析:应用SPSS 11.5软件系统进行统计学分析,配对t检验比较患眼治疗前和治疗后不同随访时间(1wk;1,3,6mo以及末次随访)BCVA和CFT变化,并探讨再次注射对上述观察指标的影响,结果采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义的标准,为便于统计分析,BCVA被转化为LogMAR视力。

2 结果

本组患者共接受了52次玻璃体腔内注射,注射次数为1~3(平均1.3)次/眼,9例(22.5%)患者接受了多次玻璃体腔内注射。术后随访6~24(平均 9.2 ± 5.7)mo,所有患者在就诊前及整个随访过程中除口服非特异性药物外,未接受过传统激光或光动力等其他治疗,该组病例患眼均为有晶状体眼,其基线对数BCVA范围为0.04~0.8,平均 0.66 ± 0.35 ;基线CFT范围129~615(平均 275.39 ± 107.59) μm (表1)。根据FFA检查,CNV位于中线凹下25眼(63.0%),中心凹旁15眼(37.0%)。本组病例术中无患者因术中眼内压过高而实施前房穿刺,除5例发生注射部位结膜下少许出血并于术后短期自行消退外,术后无任何并发症发生。

玻璃体腔内注药后的有效反应不仅体现在患者主诉症状改善,往往伴有FFA及OCT的形态学改变。典型病例:患者,女,43岁,因右眼视力下降并中心视物变形1wk就诊,治疗前右眼BCVA 0.2,眼底如图1A,FFA晚期(图1B)

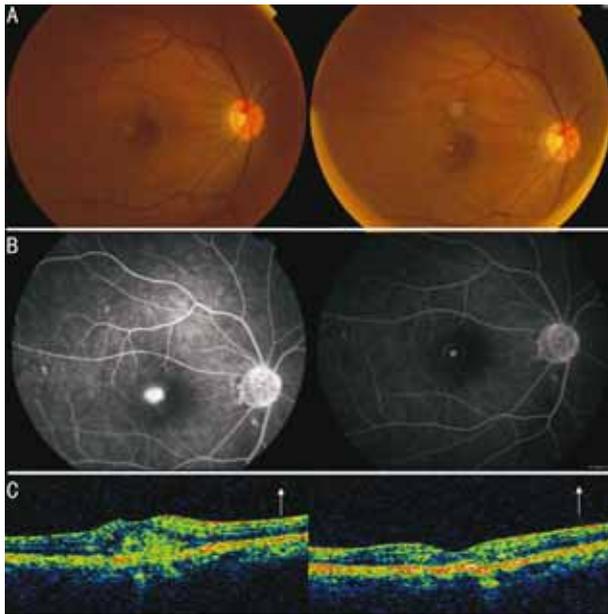


图1 注药前(左图)后(右图)OCT及FFA图像 A:眼底图像;B:FFA晚期图像;C:OCT垂直扫描图像。

黄斑中心荧光渗漏明显,OCT垂直扫描提示黄斑中心凹下CNV形成(图1C);注药2mo后,FFA及OCT检查明显改善,BCVA提高至1.0。注药后不同随访时间点的平均对数BCVA和CFT见表1,术后1wk,BCVA和CFT均较基线显著改善并贯穿于整个不同随访时间,至末次随访时,CFT较基线水平降低30%。本组病例末次随访时,LogMAR视力由基线的 0.66 ± 0.35 (标准视力表 0.29 ± 0.19)提高至 0.31 ± 0.38 (标准视力表 0.63 ± 0.35),符合视力提高者为27眼(67.5%),视力稳定者为8眼(20.0%),下降5眼(12.5%)。

如果以再次注射前的BCVA,CFT作为基线水平来观察再次注药的效果,我们发现再次注药1mo后BCVA较注药前有仍有显著改善($t=2.813, P=0.026$),在总共11人次(9眼)的再注射当中,共有7人次(63.6%)在接受再次注射后1mo视力提高 ≥ 2 行。

3 讨论

有研究发现,发生于50岁以下患者的CNV,病理性近视眼为主要病因(62%),而特发性CNV仅占17%^[1]。除此之外,ICNV还具有女性、单眼多见且发病年龄较为年轻的特点^[1,11]。因此,ICNV的临床诊断除依赖于眼科的常规检查之外,尚需考虑患者的发病年龄,而对近视眼高发的我国而言,更需要注意排除病理性近视眼CNV。

借助于ICG检查,人们发现ICNV患者黄斑区局限脉络膜循环紊乱^[12,13],而VEGF表达增加已经被证明是CNV形成的重要原因,对ICNV而言,有人研究发现ICNV组的血清VEGF显著高于正常对照组^[14],这无疑为应用抗VEGF治疗奠定了基础。虽然我们已知在经过良好的随机对照临床研究之后,Ranibizumab已经被FDA获批应用于玻璃体腔内注射治疗AMD引起的CNV,但在没有确切证据证明Ranibizumab较Bevacizumab在治疗AMD引起的CNV的效果和安全性上更具有优势之前^[15,16],鉴于前者高于后者近100倍的治疗费用,并且有资料表明玻璃体腔内注射Bevacizumab治疗非AMD所致CNV的效果并不逊色于AMD^[17],玻璃体腔内注射Bevacizumab仍然是当今眼科界的主流选择。

本组病例经过平均9.2mo的随访,末次随访视力提高2行或2行以上者高达67.5%,视力稳定者占20.0%,而视力降低者仅为12.5%,这与国外的报道相当^[18]。伴随BCVA由基线的不足0.3提高至超过0.6,与之相应的是CFT也由治疗前的 $292\mu\text{m}$ 降至末次随访时的 $192\mu\text{m}$ 。更令医生和患者感到欣慰的是注药后1wk不论BCVA还是CFT均较基线水平显著改善,说明玻璃体腔内注射Bevacizumab具有快速发挥作用的特点,这对于提高该项治疗的认知度和认同感无疑起到重要作用。即便对接受再次或多次注药的9眼而言,再注药1mo后平均视力仍然显著提高,视力提高 ≥ 2 行者达63.6%,CFT也有显著改善,而这无疑对于ICNV患者的再次注药具有重要的借鉴和指导意义。

虽然全身静脉注射Bevacizumab有发生严重不良反应的报道,但由于玻璃体腔相对独立于全身血液循环系统,因此玻璃体腔注射Bevacizumab被认为具有良好的耐受性和安全性,Kim等^[19]曾给小鼠玻璃体腔注射相当于人类临床剂量15倍的Bevacizumab,4wk后未见小鼠视网膜细胞凋亡增多和组织学改变,也没有发现视网膜神经毒性反应,该结论似乎也被大量临床实践资料以及本研究所证实^[20-24]。对于注药频率及再注药问题,尽管Chan等^[24]采用头3mo连续每月玻璃体腔注射1次的治疗策略,但在综合考虑以上因素,特别是考虑到患者的依从性和经济承受能力,在本研究我们采用了2.5mg的单剂注射剂量,依据术后随访决定再次注射,仍然取得了较好的治疗效果。

参考文献

- 1 Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, et al. Etiology of choroidal neovascularization in young patients. *Ophthalmology* 1996;103(8):1241-1244
- 2 Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for idiopathic neovascularization. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1983;101(9):1358-1361
- 3 Macular Photocoagulation Study Group. Krypton laser photocoagulation for idiopathic neovascularization. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1990;108(6):832-837
- 4 Thomas MA, Grand MG, Williams DF, et al. Surgical management of subfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1992;99(6):952-968
- 5 Fujii GY, Pieramici DJ, Humayun MS, et al. Complication associated with limited macular translocation. *Am J Ophthalmol* 2000;130(6):751-762
- 6 Reichel E, Berrocal AM, Ip M, et al. Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2001;108(6):1011-1012
- 7 Spraide RF, Guyer DR, McCormick B, et al. External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1998;105(1):24-30
- 8 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
- 9 MH Yoo, HD Boo, HK Kim. Result of photodynamic therapy for idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Kor J Ophthalmol* 2005;19(4):264-268
- 10 Senger DR, Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor

- (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metasta Rev* 1993;12(3-4):303-324
- 11 Yoo MH, Boo HD, Kim HK. Result of photodynamic therapy for idiopathic subfoveal choroidal neovascularization. *Kor J Ophthalmol* 2005;19(4):264-268
- 12 Iida T, Hagimura N, Kishi S, *et al.* Indocyanine green angiographic features of idiopathic submacular choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):70-76
- 13 Saari M. Disciform detachment of the macular, fluorescein and ICG fluorescence of angiographic findings in juvenile hemorrhage macular choroidopathy. *Acta Ophthalmol* 1077;55(3):530-538
- 14 扬帆, 窦宏亮, 马志中, 等. 特发性脉络膜新生血管患者血清相关因子研究. *中华眼底病杂志* 2010;26(1):16-18
- 15 Yannuzzi LY. Neovascular AMD: Out of the forest and into the trees. *Retina* 2007;27(6):655-661
- 16 Landa G, Amde W, Doshi V, *et al.* Comparative Study of Intravitreal Bevacizumab (Avastin) versus Ranibizumab (Lucentis) in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223(6):370-375
- 17 Chang LK, Spaide RF, Brue C, *et al.* Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2008;126(7):941-945
- 18 Mandal S, Garg S, Venkatesh P, *et al.* Intravitreal bevacizumab for subfoveal idiopathic choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1487-1492
- 19 Kim JH, Kim C, Kim JH, *et al.* Absence of intravitreal bevacizumab-induced neuronal toxicity in the retina. *Neuro Toxicology* 2008;29(6):1131-1135
- 20 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-372
- 21 Aisenbrey S, Ziemssen F, Vo lker M, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(7):941-948
- 22 Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):510-512
- 23 Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(4):439-444
- 24 Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol* 2007;143(6):977-983