

贝伐单抗治疗老年性黄斑变性临床观察

段直光, 俞丽云, 贾云琴, 莫 逆, 陈银朝, 陶 涛, 刘 敏, 蒲世雪, 李明芝

基金项目: 大理州科技项目计划(No. 20125)

作者单位: (671000) 中国云南省大理市, 大理州人民医院眼科

作者简介: 段直光, 教授, 主任医师, 主任, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病和白内障。

通讯作者: 段直光. dzgdl@sina.com

收稿日期: 2014-01-20 修回日期: 2014-05-06

Clinical observation of bevacizumab (avastin) for treating age - related macular degeneration

Zhi-Guang Duan, Li-Yun Yu, Yun-Qin Jia, Ni Mo, Yin-Chao Chen, Tao Tao, Min Liu, Shi-Xue Pu, Ming-Zhi Li

Foundation item: Science and Technology Project Plan of Dali(No. 20125)

Department of Ophthalmology, Dali People's Hospital, Dali 671000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhi-Guang Duan. Department of Ophthalmology, Dali People's Hospital, Dali 671000, Yunnan Province, China. dzgdl@sina.com

Received: 2014-01-20 Accepted: 2014-05-06

Abstract

• **AIM:** To evaluate the safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) injection in patients with exudative age related macular degeneration (AMD).

• **METHODS:** The records of patients treated with intravitreal injection of 1.75mg bevacizumab for AMD were retrospectively reviewed. All patients were evaluated by complete ophthalmic examination, optical coherence tomography and fundus fluorescein and/or indocyanine green angiography. Observation was made on the best corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, and the changes of lens, vitreous, central retinal thickness (CFT) and total macular volume (TMV), at 1d, 3d, 7d, 1mo and 6mo after the treatment and then compared with those of pre - operation. Repeated treatment with intravitreal bevacizumab occurred if there were signs of persistent or recurrent exudation. And all cases were followed up at least 6mo. An intravitreal injection of bevacizumab (1.75mg) was given once every 6wk.

• **RESULTS:** All 50 eyes of 48 patients with the average of 58±20.46 years old were included. The mean baseline of

BCVA and CFT were 0.82 ± 0.53 , and $364.97 \pm 151.83 \mu\text{m}$ respectively. Although there was no significant decrease in mean CFT and TMV one week after the injection, the mean BCVA had significant improvement. At the last visit of 9.7mo follow - up, BCVA, CRT and TMV showed significant improvements over baseline values. BCVA was improved by at least two lines in 32 eyes (64%), remained stabilization in 18 eyes (36%) at the last visit. A total of 98 injections were performed and the average number of injections was 1.98 for each eye in the group. About 50% of re - injections gained at least two lines of vision improvement one week postoperatively. There were no serious adverse events during the treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal bevacizumab (avastin) injection for managing CNV due to age - related macular degeneration is safe and few side effects. Intravitreal avastin associated with improvement in visual acuity (VA), which can reduce macular edema and choroidal neovascularization leakage. But a prolonged treatment effect needs further observation.

• **KEYWORDS:** bevacizumab (avastin); age - related macular degeneration; choroidal neovascularization; clinical observation

Citation: Duan ZG, Yu LY, Jia YQ, *et al.* Clinical observation of bevacizumab (avastin) for treating age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(6):1016-1019

摘要

目的: 评价玻璃体腔内注射贝伐单抗(阿瓦斯汀)治疗老年性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)的临床效果与安全性。

方法: 对48例50眼接受玻璃体腔注射 bevacizumab (1.75mg) 治疗的 AMD 患者进行回顾分析, 通过常规眼科检查方法、光学相干断层扫描(OCT)、眼底荧光血管造影(FFA)和/或吲哚青绿血管造影(ICGA)等方法, 观察治疗后1, 3, 7d; 1, 6mo 最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、晶状体、玻璃体、黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)和黄斑容积(total macular volume, TMV)变化, 与治疗前对比分析。对注射后渗漏无明显改善或病情反复者进行眼内重复注射, 所有病例都完成至少3mo的观察随访。玻璃体腔内注射 avastin 1.75mg, 每6wk 注射一次。

结果: 在48例50眼患者中, 平均年龄 58 ± 20.46 岁。治疗前患者的基线平均对数 BCVA 为 0.82 ± 0.53 , CFT 为

364.97±151.83μm,注药后1wk虽然平均CFT和TMV没有显著改善,但BCVA有显著提高,经平均9.7mo的随访,BCVA,CFT和TMV3项指标均较基线有显著改善,终末随访时BCVA提高至少两行为32眼(64%),稳定者为18眼(36%)。本组患者共接受了98次玻璃体腔内注射,平均注射次数为1.98次/眼,有50%患者再注射能在术后1wk使视力提高两行或两行以上。治疗过程中未发现严重不良反应。

结论:玻璃体腔内注射 bevacizumab 治疗湿性 AMD 引起的 CNV 安全、副作用少,可改善患者的视功能(VA),减轻黄斑水肿,减少 CNV 渗漏。但长期治疗效果需要进一步观察。

关键词:贝伐单抗(阿瓦斯汀);老年性黄斑变性;脉络膜新生血管;临床观察

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.06.09

引用:段直光,俞丽云,贾云琴,等.贝伐单抗治疗老年性黄斑变性临床观察.国际眼科杂志2014;14(6):1016-1019

0 引言

老年性黄斑变性又称年龄相关性黄斑变性(age related macular degeneration, AMD),为黄斑区结构的衰老性改变,具有明显的年龄相关性,双眼同时或先后发病,并且进行性损害视力,发病年龄多为50岁以上,其患病率随年龄增长而增高,是当前老年人致盲的重要疾病,是西方国家首位致盲的疾病,在我国的发病率以及在我们本地区也有逐年上升趋势。目前AMD尚无特效的治疗方法,当前的AMD治疗主要包括应用抗氧化维生素类药物、激光治疗及光动力疗法等。目前研究认为血管内皮生长因子(VEGF)是重要的AMD(湿性型)血管内皮生长因子和渗漏的调制,bevacizumab(avastin)是一种新型的抗VEGF人源化单克隆抗体,能够抑制脉络膜新生血管(CNV)的形成,也是首个治疗渗出性AMD的血管抑制剂,它的分子结构主要是由人的IgG1框架区和鼠单克隆抗体的抗原结合互补决定区组成,可以同VEGF的所有异构体发生高亲和力结合,间接阻断VEGF和其受体的结合从而发挥作用^[1-3]。为此国内外许多国家和地区应用VEGF拮抗剂bevacizumab(avastin)后极大的改善了AMD患者的预后^[1,2,4,5]。选取我科2011年开始采用玻璃体腔注射血管内皮生长因子抑制剂bevacizumab治疗湿性型AMD患者48例50眼,现将患者的临床资料进行回顾性、非对比性分析,观察患者治疗前后视力、眼压、视网膜厚度及并发症情况等,以评价bevacizumab治疗湿性型AMD的有效性和安全性,结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2011-12/2013-08我院眼科门诊共对48例50眼AMD患者分10批次实施玻璃体腔内注射bevacizumab,距首次注药随访时间超过6mo。其中,男25例26眼,女23例24眼;左眼27眼,右眼23眼;年龄52~78(平均58±20.46)岁。50眼病例术前视力为手动~

0.3,其中<0.1者24眼,0.1~0.25者18眼,0.3者8眼;将视力手动记为0.001,数指记为0.01,患者平均视力为1.16±0.186(Log MAR转换)。所有患者眼压12.4~21.4(平均14.4±2.4)mmHg(1kPa=7.5mmHg)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗前所有患者常规行眼科检查、B超、眼底照相、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)检查以确诊湿性AMD。同时排除严重心脑血管等全身疾病和/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。确定择期注药后,按照内眼手术进行准备,术前3d开始滴妥布霉素滴眼液,注射前用林格试液+5g/L碘伏冲洗结膜囊,行眼球表面麻醉(点盐酸奥布卡因滴眼液3次),手术室内按内眼手术进行消毒铺巾,以1mL注射器抽取0.07mL(1.75mg)bevacizumab,颞下距角巩缘3.6mm经睫状体平坦部垂直眼球进针,将药物注射于玻璃体腔内,出针后用棉签轻压进针口片刻,观察眼压及患者有无光感。术毕妥布霉素地塞米松眼膏包眼至次日清晨,滴上述眼药水5d并口服抗生素3d以预防潜在的眼内感染。

1.2.2 随访时间和内容 注药后随访时间3~12(平均10.24±6.86)mo,所有病例均于注药后1,3,7d;1mo随诊,以后每3mo随诊1次。随访时检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。观察评价指标:注药后1,3,7d;1,3mo和最终随访时的最佳矫正视力、眼压、黄斑中心凹厚度(central foveal thickness, CFT)和黄斑容积(total macular volume, TMV)。目的是评价bevacizumab治疗AMD的临床效果、安全性及有无严重不良反应,如注药后有无玻璃体积血、视网膜脱离、眼内炎以及高血压、心脑血管疾病等发生。需要再次注射患者原则上再次进行FFA检查。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件包,统计数据以均数±标准差表示,比较采用配对t检验,比较患眼治疗前后不同随访时间BCVA, CFT和TMV变化,同时探讨再次注射对上述观察指标的影响,结果采用均数±标准差表示, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

2 结果

本组患者48例50眼患者共接受了98次玻璃体腔内注射,注射次数1~3次/眼,36眼(72%)患者接受了多次玻璃体腔内注射,本组病例36眼重复注射的主要指征将在讨论中进一步说明。术后随访时间3~24mo,本组研究病例在就诊前和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它治疗。

2.1 疗效评价标准 视力稳定:术前视力>0.1者,视力变化2行以内;无效:视力下降2行或以上;有效:视力提高2行或2行以上;对视力<0.1者,将视力提高或下降0.04定为有效或无效。

2.2 注射后眼前后节观察 在本组病例部分术后有轻微疼痛及眼部异物感,无其它特殊不适,注射前后无1例患

者因眼内压过高而行前房穿刺,6眼发生结膜下出血,并于注射后3~7d后自行吸收消散,少部分病例出现轻度结膜充血和水肿,无眼内炎症、玻璃体出血、视网膜脱离及心脑血管疾病等并发症发生。

2.3 视力 本组病例平均视力却较注药前有显著提高,并且贯穿整个随访期间,其基线 BCVA 范围为 0.01~0.6,末次随访 BCVA 为 LogMAR 1.02±0.56 与治疗前患者的基线平均对数 BCVA(LogMAR 0.82±0.53) 差异具有显著统计学意义($t=3.422, P=0.001$)。注射后 1wk, 视力<0.1者 15 眼,0.1~0.3 者 19 眼;>0.3 者 16 眼,矫正视力平均为 0.71±0.49,与注射前相比,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);其中有效 32 眼,稳定 18 眼,无效 0 眼。本组病例最终随访时视力均提高,0.1~0.3 者 16 眼;0.3~0.5 者 19 眼,0.5~0.8 者 15 眼;矫正视力平均为 0.52±0.25,与注射前比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)。在接受再次注射后 1wk 视力提高≥2 行,BCVA(LogMAR 1.05±0.66) 差异具有显著统计学意义($t=3.726, P=0.001$)。

2.4 眼压 注射后 1d 眼压平均为 17.3±7.7mmHg;其中<8mmHg 者 6 眼(12%),1 眼为 6.8mmHg,3d 后恢复至 11.2mmHg;>21mmHg 者 8 眼,未予特殊治疗,3d 后恢复至正常水平,其余患者眼压无明显波动。本组病例最终随访时眼压均在正常范围。

2.5 CFT 和 TMV 玻璃体腔内注药后 1wk CFT 和 TMV 没有发生显著性降低。基线 CFT 168~672(平均 452.84±156.64)μm;基线 TMV 范围为 5.15~12.17(平均 6.36±1.54)mm³,虽然在不同时间点随访的统计学检验可能没有意义,但注药后均较注药前有所降低,且末次随访时该两项指标较基线有显著性改善,CFT(364.84±150.79μm);TMV(平均 8.36±1.84mm³),CFT 较基线水平降低 24%,而 TMV 改善接近 15%。在本组研究中我们以再次注射前的 BCVA,CFT 和 TMV 作为基线水平来观察再次注药的效果,在再次注射的 36 眼(72%)中,共有 22 眼(61%)中,1wk 后 BCVA,CFT 和 TMV 均较注药前有显著改善(BCVA: $t=3.726, P=0.001$;CFT: $t=2.138, P=0.032$;TMV: $t=2.063, P=0.059$)。

2.6 自觉症状和并发症 患者术后有轻微疼痛及眼部异物感,无其它特殊不适。本组病例在随访期内无注射口并发症、玻璃体出血、眼内炎、视网膜裂孔、视网膜脱离、脉络膜脱离等发生,也无高血压、心脑血管疾病等发生。

3 讨论

AMD 为黄斑区结构的衰老性改变,发病年龄多为 50 岁以上。大量流行病学研究认为 AMD 病因及发病机制是环境与遗传基因相互作用的复杂结果。年龄是 AMD 的最重要影响因素之一,其患病率随年龄增长而增高,同时常伴有眼部各种生物学改变。早期的 AMD 以视网膜色素上皮层脂质沉积及色素紊乱为特征,此期并未导致严重的视野缺损和视力障碍,随着疾病的进展,视网膜色素上皮细胞功能障碍,玻璃膜疣增多,脉络膜毛细血管通过破裂的 Bruch 膜进入 RPE 下及视网膜神经上皮,形成脉络膜新生血管。由于新生血管壁的结构异常,导致血管的渗漏

和出血,进而引发一系列的继发性病理改变,加重了 AMD 的发生、发展,同时出现明显的中心视野缺损及周边视野低分辨率。

近年来大量的实验研究和临床研究结果证实了抗 VEGF 治疗渗出性 AMD 的良好效果,玻璃体腔内注射 bevacizumab 已被全球眼科界广泛应用和认同^[4-6]。本研究对 AMD 引起的 CNV 进行治疗取得了较好效果,经过平均 9mo 的随访,末次随访视力提高 2 行或 2 行以上者高达 60%,视力稳定者占 27%,而视力降低者仅为 13%。末次随访 BCVA 为 LogMAR 1.02±0.56;CFT(364.84±150.79μm);TMV(平均 8.36±1.84mm³),与治疗前患者的基线平均对数 BCVA(LogMAR 0.82±0.53);CFT(452.82±149.71)μm;TMV(平均 6.36±1.54)mm³有明显改善。bevacizumab 的玻璃体注射同时促进了黄斑形态和功能改善^[7]。本组患者在注药后 1wk,平均视力较注药前有显著提高。在再次或多次接受注药的 19 眼中,再注药 1wk 后平均视力显著提高,视力提高 2 行或 2 行以上者达 50%,CFT 也有显著改善,有利于指导、评估 AMD 再次注药。Rosenfld 等^[8]报道了采用玻璃体腔内注射 avastin 治疗 CNV/AMD,每次注射剂量为 1.25mg,结果注射后 CFT 明显减低,注射 2mo 后平均视力由 0.1 提高到 0.25,没有发现明显的眼内并发症。

OCT 是黄斑部疾病的最主要检查和诊断、评估手段之一^[9,10],OCT 断层图像尤其是治疗前的图像,存在明显影响自动测量的因素如严重的视网膜下增生或不伴视网膜神经上皮或色素上皮积液等,为便于手动测量和保持观测指标的统一,我们选择 CFT 作为评价黄斑厚度的指标,而在本研究中,以黄斑中心凹为中心直径 6mm 范围内的视网膜容积或许能够很好的弥补 CFT 的欠缺。由于 AMD 患者多伴有 PED 和纤维化,故 OCT 较 FFA 显示出了更敏感的检测效能,病变更易被 OCT 发现。因此患者在每次注药后常规复查 OCT,以了解治疗后病变的变化情况,有利于明确指导是否及何时进行重复治疗。

本组病例 bevacizumab 的玻璃体注射剂量为 1.75mg,Modarres 等^[11]的研究,在治疗与 AMD 相关的 CNV 时,1.25mg 和 2.5mg 的单剂剂量效果相当,Costa 等^[12]证实一定范围内,治疗效果与注药剂量呈正相关。由于 AMD 复发率较高,6mo 内大多数患者均应接受重复注药,且由于注药后 4wk 内视力和病变范围基本保持稳定,所以选择间隔时间一般为 6wk。对于注药频率及再注药问题,尽管 Arias 等^[13]研究发现头 3mo 连续每月玻璃体腔注射 1 次,然后再根据所需进行注射的治疗策略(Loading dose,负荷剂量)比注射 1 次后根据所需再进行注射,在注射后 6mo 的视力和 OCT 改善方面更有优势,我们在综合考虑以上因素,尤其考虑到患者的依从性和经济承受能力,在本研究中我们采用了 1.75mg 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。本组病例我们考虑重复注射的主要指征:(1)首次注射 2mo 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 的变化来决定;

(2) 视觉质量曾一度好转,但病情反复并经 FFA 和/或 OCT 证实者;(3) 新发典型性新生血管,新发黄斑下出血并持续渗漏,新发黄斑水肿,CFT 增厚至少 100 μm 。

众所周知,目前在世界上许多国家应用 bevacizuma 治疗 AMD 已取得良好效果。在近年来的美国 ARVO 眼科年会上发布了大量的关于 ranibizumab 和 bevacizuma 治疗眼内新生血管疾病的实验研究和临床研究成果,取得了令人鼓舞的临床效果。目前 ranibizumab 已经被美国 FDA 批准应用于玻璃体腔内注射治疗渗出性 AMD,但目前为止,没有确切证据证明 ranibizumab 比 bevacizumab (avastin) 在治疗 AMD 的效果和安全性上更具有优势,两者在治疗 AMD 的 CNV 时,在稳定患者视力、减少新生血管渗漏等方面均显示出相似的疗效^[6,14,15]。由于 ranibizumab 治疗费用昂贵(高于 bevacizumab 近 100 倍),而 bevacizumab 具有明显的价格优势,且 bevacizumab 半衰期更长,允许更长的注射间隔,其短期治疗效果显著,不仅患者主观症状好转,客观检查也显示出视网膜解剖结构上的改善,而且安全性高、无严重全身或眼部并发症等优点,bevacizumab 玻璃体腔内注射仍然是当今眼科界的主流选择,拥有广阔的应用前景。但作为标示外应用治疗,有必要提醒眼科医生在治疗前不仅应明确该治疗的适应证和利弊,更应让患者对治疗过程和疗效有一定了解,取得患者的知情同意和配合。由于该项治疗方法推广时间短,尚缺乏长期、大样本量、多中心随机对照研究,所以在治疗适应证选择以及长期的有效性和安全性等方面尚需要进一步观察、研究。同时,目前相关的研究绝大多数都是欧美等国的工作和成果,尚缺乏以我国患者为对象的高等级的循证医学资料。

参考文献

- 1 Valmaggia C, Haueter I, Kloos P, et al. The treatment of choroidal neovascularizations in age-related macular degeneration using either Avastin or Lucentis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2009;226(4):294-298
- 2 Submacular Surgery Trials Research Group, Solomon SD, Jefferys JL, et al. Incident choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration; SST report No. 20 from the Submacular Surgery

- Trials Research Group. *Arch Ophthalmol* 2007;125:1323-1330
- 3 于同利,毕宏生. Avastin 在眼科应用的研究进展. *国际眼科杂志* 2008;8(4):810-812
- 4 赵培泉,许宇,黄欣,等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Ranibizumab 治疗脉络膜新生血管疗效观察. *中华眼底病杂志* 2008;24(3):217-218
- 5 黎晓新. 老年性黄斑变性治疗方法试验比较的启示. *中华眼底病杂志* 2011;27(3):205-206
- 6 Shah AR, Del Priore LV. Duration of Action of Intravitreal Ranibizumab and Bevacizumab in Exudative AMD Eyes Based on Macular Volume Measurements. *Br J Ophthalmol* 2009;98(3):1027-1032
- 7 Prager F, Michels S, Simader C, et al. Changes in retinal sensitivity in patients with neovascular age-related macular degeneration after systemic bevacizumab (avastin) therapy. *Retina* 2008;28(5):682-688
- 8 Rosenfeld PJ, Andrew A, Moshfeghi AA, et al. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-335
- 9 Neubauer AS, Priglinger S, Ullrich S, et al. Comparison of foveal thickness measured with the retinal thickness analyzer and optical coherence tomography. *Retina* 2001;21(6):596-601
- 10 Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):939-943
- 11 Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of 2.5mg versus 1.25mg bevacizumab for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009;29(3):319-324
- 12 Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD: results of a phase 1 dose escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(10):4569-4578
- 13 Arias L, Caminal JM, Casas L, et al. A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008;92(12):1636-1641
- 14 Yannuzzi LA. Neovascular AMD: Out of the forest and into the trees. *Retina* 2007;27(6):655-661
- 15 Landa G, Amde W, Doshi V, et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2009;223(6):370-375