

玻璃体腔注射 Bevacizumab (Avastin) 治疗湿性 ARMD 临床观察

洪浩, 刘庆淮

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介:洪浩,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:刘庆淮,博士,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:眼底病。liuqh0545@126.com

收稿日期:2010-10-08 修回日期:2010-10-19

Clinical observation of intravitreal injections of Bevacizumab (Avastin) for exudative age-related macular degeneration

Hao Hong, Qing-Huai Liu

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Qing-Huai Liu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. liuqh0545@126.com

Received: 2010-10-08 Accepted: 2010-10-19

Abstract

• AIM: To evaluate the safety and efficacy of the exudative age-related macular degeneration (ARMD) treated with intravitreal injections of bevacizumab (avastin).

• METHODS: Totally 22 patients (22 eyes) with exudative ARMD were treated with intravitreal injections of bevacizumab (1.25mg), and reinjected at 6-week intervals. The patients who had macular edema or leakage (according to the results of the examination on the 12th week) were given another injection. After 6-month-follow-up, the changes of the average visual acuity and central macular thickness (CMT) were analyzed through the results of the optical coherence tomography (OCT) (1st week, 1st month, 3rd month and 6th month after the operation) and fundus fluorescence angiography (FFA) (3rd month and 6th month after the operation).

• RESULTS: After 6-month-follow-up, the average visual acuity was improved, the average CMT was reduced by 92.59 μ m, and both data were significant to the treatment efficacy, macular edema and leakage were disappeared or obviously alleviated through FFA. No other adverse effects were observed except four cases of subconjunctival hemorrhage.

• CONCLUSION: Intravitreal injections of bevacizumab can improve the visual acuity of exudative ARMD patients and alleviate macular edema. Repeating injection can improve the efficacy and reduce the rate of recurrence.

Long-term efficacy and safety of this treatment need to be evaluated with more cases and further follow-up.

• KEYWORDS: bevacizumab; age-related macular degeneration; central macular thickness; OCT; FFA

Hong H, Liu QH. Clinical observation of intravitreal injections of Bevacizumab (Avastin) for exudative age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(11):2176-2178

摘要

目的:观察玻璃体腔注射 bevacizumab (avastin) 治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 的疗效和安全性。

方法:对 22 例 22 眼湿性 ARMD 患者行玻璃体腔注射 bevacizumab 1.25mg, 间隔 6wk 再注射 1 次, 第 12wk 对检查发现黄斑区水肿或渗漏明显的再注射 1 次。随访 6mo, 术后第 1wk; 1, 3, 6mo 行视力、眼压、裂隙灯、间接检眼镜及光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 检查, 第 3, 6mo 行荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescence angiography, FFA)、彩色眼底照相检查, 分析治疗前后患者平均视力及黄斑中心视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 的改变。

结果:至第 6mo 随访, 平均视力较治疗前有所提高, 平均 CMT 比治疗前减少 92.59 μ m, 均有显著意义; FFA 显示黄斑区渗漏均消失或明显减轻。除 4 例局部球结膜下出血, 没有观察到其他不良反应。

结论:玻璃体腔注射 bevacizumab 能够提高湿性 ARMD 患者的视力, 减轻黄斑水肿; 重复注射可以巩固疗效, 减少复发。长期效果和安全性还需要更多病例和更长随访观察时间来评估。

关键词:贝伐单抗; 年龄相关性黄斑变性; 黄斑中心视网膜厚度; 光学相干断层扫描; 荧光素眼底血管造影

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.11.045

洪浩, 刘庆淮. 玻璃体腔注射 Bevacizumab (Avastin) 治疗湿性 ARMD 临床观察. 国际眼科杂志 2010;10(11):2176-2178

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (ARMD) 已经成为危害我国老年人视力健康的重要原因之一^[1,2]。其中湿性 ARMD 以黄斑区脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 为病程特点, 常在较短时间内造成患者中心视力的不可逆损害。目前的治疗手段如:激光光凝术、光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT)、经瞳孔温热疗法 (transpupillary thermotherapy, TTT) 以及手术治疗等, 都是针对已存在的 CNV 进行治疗, 而不能抑制 CNV 的生

成,因此存在适应证局限、效果难以持久、复发率高等不足。近年来,抗新生血管药物 bevacizumab(avastin) 已经成为国内外治疗湿性 ARMD 的新热点,我们对 22 例 22 眼湿性 ARMD 患者进行了玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗的临床观察,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 经间接检眼镜、眼底照相、FFA、OCT 检查确诊的湿性 ARMD 患者 22 例 22 眼。其中男 12 例 12 眼,女 10 例 10 眼,年龄 56 ~ 73(平均 66.59 ± 5.65)岁;病程:1 ~ 36(平均 14.73 ± 9.60)mo,其中 10 例(45%)病程 ≤ 12mo,设为短病程组,12 例(55%)病程 > 12mo,设为长病程组。治疗前平均视力 LogMAR(logarithm of minimum angle of resolution)值为 0.6 ~ 2.0(平均 1.12 ± 0.33)。治疗前 CMT 234 ~ 443(平均 310.68 ± 52.20) μm;22 例患者 FFA 及眼底照相检查黄斑区都存在不同程度的渗漏及出血。所有患者前期均未接受过 PDT 或 TTT 的治疗,无眼内注射史及内眼手术史,且排除注射 bevacizumab 的相关禁忌证,患者均在了解风险后自愿配合治疗,并签署了知情同意书。主要药品及仪器: bevacizumab(商品名 avastin, 100mg/4mL,美国 Genentech 公司);OCT 检查仪(蔡司 STRAUS OCT3000,德国);FFA 检查仪(海德堡 HRA2,德国)。

1.2 方法 患者玻璃体腔注射前点泰利必妥滴眼液 3d,术前用生理盐水冲洗泪道,倍诺喜滴眼液表面麻醉,0.5g/L 碘伏冲洗结膜囊,在手术室严格的无菌操作下进行治疗,用 26G 针头于术眼颞下方角巩膜缘后 3.5mm 处进针,注入 bevacizumab 1.25mg(0.05mL),术后用泰利必妥眼膏包眼,点泰利必妥滴眼液 1wk。初次注射后第 6wk 重复注射 1 次,第 12wk 根据 OCT 和 FFA 检查结果,决定是否需要第 3 次注射,具体标准为:CMT 值较治疗前减少不明显,黄斑区渗漏减轻不明显;共有 7 例患者接受了 3 次注射。初次注射后的第 1wk;1,3,6mo 进行随访,每次随访行完全的眼科相关检查,包括视力、眼压、裂隙灯、间接检眼镜及 OCT 检查,初次注射后第 3,6mo 行 FFA 和彩色眼底照相检查。

统计学分析:使用 SPSS 17.0 软件,对治疗前后平均视力 LogMAR 值和平均 CMT 值分别进行配对设计 *t* 检验分析,以 *P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 视力 随访第 1wk;1,3mo 患者平均视力 LogMAR 值分别为 1.06 ± 0.35,0.89 ± 0.47 和 0.91 ± 0.47;第 6mo 平均视力 LogMAR 值为 0.2 ~ 1.7(平均 0.94 ± 0.52),比治疗前平均值有所提高(*t* = 2.201, *P* = 0.039),其中 10 例(45%)视力提高两行以上,8 例(36%)视力保持稳定,4 例(18%)患者视力下降;短病程组治疗后有 7 例(70%)患者视力提高,长病程组治疗后有 3 例(25%)患者视力提高。

2.2 OCT 检查 随访第 1wk;1,3mo 患者平均 CMT 分别为 268.73 ± 60.85,215.14 ± 48.04 和 213.77 ± 51.61 μm,第 6mo CMT 值为 170 ~ 335(平均 218.09 ± 47.59) μm,比治疗前平均 CMT 值减少 92.59 μm(*t* = 8.239, *P* = 0.000)。

2.3 FFA 检查 随访第 3mo FFA 检查见 16 例(73%)患者黄斑区渗漏完全消失,6 例(27%)患者仍存在黄斑区渗漏,但较前均有所减轻;第 6mo FFA 显示有 19 例(86%)患者黄斑区渗漏完全消失,仅 3 例(14%)患者黄斑区仍存在轻微的渗漏。治疗及随访过程中既往黄斑区出血的

范围较治疗前没有明显扩大,未发现新的黄斑区出血。

2.4 眼压 所有患者治疗及随访期间均没有发现眼压升高,治疗前后眼压数值的变化没有统计学差别。

2.5 并发症 4 例玻璃体腔注射后出现局部球结膜下小范围出血,但都在 1wk 内完全吸收,未发生其他眼部及全身不良反应。

3 讨论

在湿性 ARMD 的病程中,CNV 既是 Bruch 膜损害、局部缺氧、炎症反应等导致的结果,也是水肿、渗漏、出血、纤维化以及光感受器细胞死亡的病理基础。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在新生血管的形成过程中起着重要的作用^[3]。VEGF 可以与血管内皮细胞高特异性酪氨酸激酶受体结合,通过下游一系列信号传导途径,诱导血管内皮细胞增殖,促进血管内皮细胞迁移,增加血管通透性,并可以抑制血管内皮细胞的凋亡^[4]。因此,VEGF 在新生血管形成过程中的轴心作用,使其成为治疗新生血管疾病的总开关(master switch)^[3]。使用抗 VEGF 药物来治疗眼科新生血管性疾病,特别是通过抑制 CNV 来治疗湿性 ARMD 有重要价值。bevacizumab 是人源化的重组鼠单克隆 IgG₁ 抗体,分子量约 149kDa,有两个 VEGF 结合位点,能结合并阻断所有 VEGF-A 的异构体,使内源化 VEGF 的生物活性失效,抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,从而抑制新生血管的形成。2004 年 2 月 bevacizumab(avastin) 获得美国 FDA 批准,用于和 5-氟尿嘧啶等药物联合化疗治疗转移性结肠癌^[5]。2005 年开始,国外一些学者意识到 bevacizumab 对眼科新生血管性疾病可能存在治疗作用,在多项研究中分别采用静脉注射全身给药和玻璃体腔注射局部给药的方式治疗湿性 ARMD,初步证实该药能改善一部分湿性 ARMD 患者的视力^[6,7]。进一步研究表明,使用玻璃体腔注射局部给药的方式,能够在玻璃体内维持至少 4wk 的治疗药物浓度^[8,9],且大大减少了全身不良反应的发生率^[7],具有同样的疗效和更好的安全性。Alvarez 等^[10] 研究显示,在接受玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗后 4wk,患眼视力和 CNV 情况比较稳定,使用间隔 6wk 3 次小剂量玻璃体腔注射 bevacizumab 的方法治疗湿性 ARMD,在 6mo 的随访期间患者平均视力有明显提高,且复发率低。Jyothi 等^[11] 对近年玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗 ARMD 的文献进行了分析,证实在 OCT 的评估下进行玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗对 ARMD 患者有着重要的价值。Fung 等^[12] 研究了 12 个国家 70 个中心共计 5228 例患者进行 7113 次玻璃体腔注射 bevacizumab 的资料,不良反应发生率均未超过 0.21%,且大多是玻璃体腔注射操作的并发症或可控的轻微不良反应。我们的研究中,至第 6mo 随访,22 例患者平均视力 LogMAR 值从治疗前的 1.12 ± 0.33 提高到 0.94 ± 0.52,平均视力提高有统计学意义(*t* = 2.201, *P* = 0.039),其中 10 例患者视力有明显提高,8 例患者视力保持稳定,4 例患者视力下降,证实 bevacizumab 能提高部分湿性 ARMD 患者的视力。短病程组治疗后有 7 例(70%)患者视力提高,而长病程组治疗后只有 3 例(25%)患者视力提高,视力下降的 4 例患者均为长病程组,由此可见,患者病程的长短可能对治疗效果有一定影响。早期湿性 ARMD 患者导致视力减退的主要病理改变是 CNV、黄斑区渗漏和水肿, bevacizumab 通过抗 VEGF 来治疗现有的 CNV、抑制新生 CNV 并改善局部渗漏、水肿,从而能够提高患者的视力;随着病程的延长,黄

斑区出血、纤维化改变、局部缺血缺氧等病理改变使较多的光感受器细胞发生不可逆性死亡,即使本治疗能抑制CNV,消除黄斑区渗漏、水肿,却因光感受器细胞的死亡,患者视力仍无法提高。但在8例视力没有提高的患者中,有5例自我感觉视物较治疗前改善,这可能与药物抑制了CNV和局部渗漏,减轻了黄斑水肿,部分恢复了黄斑区生理结构,从而改善了视野和视物变形有关^[13-15]。随访第1mo平均CMT值为 $215.14 \pm 48.04 \mu\text{m}$,较治疗前的平均值减少 $95.54 \mu\text{m}$ 。第3mo平均CMT值为 $213.77 \pm 51.61 \mu\text{m}$,但有3例患者CMT值较治疗前没有明显减少,FFA检查有6例患者仍存在黄斑区渗漏,对符合复治标准的7例患者再行玻璃体腔注射 bevacizumab 1次。第6mo平均CMT值为 $218.09 \pm 47.59 \mu\text{m}$,比治疗前平均值减少 $92.59 \mu\text{m}$ ($t = 8.239, P = 0.000$);FFA检查仅3例患者黄斑区仍存在轻微的渗漏,既往的黄斑区出血范围均没有明显扩大,未发现新的黄斑区出血。随访第1mo至结束,平均CMT值平稳下降,黄斑区渗漏、水肿情况稳步好转,未发现明显的反复。我们的研究共行玻璃体腔内注射 bevacizumab 51次,在治疗及随访过程中,没有发现眼内炎、眼压升高、白内障明显加重的病例,除外4例注射后有局部球结膜下出血,没有发生其他眼部或全身的不良反应。通过研究观察,多次小剂量玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗湿性 ARMD 效果良好,对稳定并提高患者视力有一定作用,且能改善的黄斑局部微结构,在6mo的随访过程中疗效稳定,复发率低,治疗及随访中没有发现严重不良反应。但长期疗效和安全性还需更多的病例和更长的随访时间来评估。

参考文献

- 1 邹海东,张哲,许迅,等.上海市静安区曹家渡街道年龄相关性黄斑变性的患病率调查.中华眼科杂志 2005;41(1):15-19
- 2 罗中伶,陈国平,唐仁泓.长沙市机关人员年龄相关性黄斑变性患病率调查.眼科研究 2008;26(11):822-823
- 3 Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol* 2005;40(3):352-368
- 4 Cross MJ, Claesson-Welsh L. FGF and VEGF function in angiogenesis;

signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition. *R Trends Pharmacol Sci* 2001;22(4):201-207

- 5 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342
- 6 Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2006;113(11):1-12
- 7 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. 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
- 8 Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, et al. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006;26(8):871-876
- 9 Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(5):855-859
- 10 Algrever PV, Steén B, Seregard S, et al. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 2008;86(5):482-489
- 11 Jyothi S, Chowdhury H, Elagouz M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for age-related macular degeneration: a critical analysis of literature. *Eye (Lond)* 2010;24(5):816-824
- 12 Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90(11):1344-1349
- 13 Ozdemir H, Karacorlu M, Senturk F, et al. Microperimetric changes after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010;16 [Epub ahead of print]
- 14 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
- 15 王君怡,韩国鸽,陈长征,等.玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性视野改变.中国实用眼科杂志 2010;28(6):607-610