

玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性

刘文杰, 高磊, 东长霞, 于华军, 姜凯, 林旭明

作者单位(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

作者简介: 刘文杰, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 高磊, 男, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向: 眼底病。
GL6365@yahoo.com.cn

收稿日期: 2009-12-19 修回日期: 2010-02-24

Intravitreal injection of Bevacizumab in treatment of AMD

Wen-Jie Liu, Lei Gao, Chang-Xia Dong, Hua-Jun Yu, Kai Jiang, Xu-Ming Lin

Department of Ophthalmology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Medical College of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong Province, China

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

Received: 2009-12-19 Accepted: 2010-02-24

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 2.5mg bevacizumab for AMD were retrospectively reviewed. All patients were evaluated by complete ophthalmic examination, optical coherence tomography 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) and total macular volume (TMV) over at least 6 months were the main outcome measures.

• **RESULTS:** Thirty eyes of 30 patients (21 males and 9 females) with the average of 72 years old were included. The mean baseline of BCVA, CFT and TMV were 1.03 ± 0.55 (logMAR), $364.97 \pm 151.83 \mu\text{m}$ and $8.36 \pm 1.84 \text{mm}^3$, respectively. Although there was no significant decrease in mean CFT and TMV one week after the injection, the mean BCVA had significant improvement (logMAR, 0.79 ± 0.33 ; $P=0.02$). At the last visit of 9.7 months follow-up (data available for 30 eyes), BCVA (logMAR, 0.70 ± 0.40 ; $P=0.004$), CRT (272.93 ± 81.06 ; $P=0.05$) and TMV ($7.20 \pm$

0.98 ; $P=0.004$) showed significant improvements over baseline values. BCVA was improved by at least two lines in 18 eyes (60%), remained stable in 8 eyes (27%) at the last visit. A total of 58 injections were performed and the average number of injections was 1.93 in the group. About 50% of re-injections gained at least two lines of vision improvement one week following the re-treatment. No serious ocular or systemic adverse events were observed.

• **CONCLUSION:** Intravitreal injection of bevacizumab for exudative AMD was well tolerated with an improvement in BCVA, CFT and TMV over the mean 9.7 months follow-up period. Re-injection of intravitreal bevacizumab should be administered if needed.

• **KEYWORDS:** macular degeneration/drug therapy; choroidal neovascularization/drug therapy; antibodies, monoclonal/therapeutic use; bevacizumab

Liu WJ, Gao L, Dong CX, et al. Intravitreal injection of Bevacizumab in treatment of AMD. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(3):540-543

摘要

目的: 评估抗血管内皮生长因子单克隆抗体 bevacizumab (Avastin) 玻璃体腔注射治疗湿性年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的疗效和安全性。

方法: 对 30 例接受玻璃体腔注射 bevacizumab (2.5mg) 治疗的 AMD 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) 和黄斑容积 (total macular volume, TMV), 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 6mo 的观察随访。

结果: 患者 30 例 30 眼中男 21 例, 女 9 例, 平均年龄 72 岁。治疗前患者的基线平均对数 BCVA 为 1.03 ± 0.55 , CFT 为 $364.97 \pm 151.83 \mu\text{m}$, TMV 为 $8.36 \pm 1.84 \text{mm}^3$, 注药后 1wk 虽然平均 CFT 和 TMV 没有显著改善, 但 BCVA 有显著提高 (logMAR, 0.79 ± 0.33 ; $P=0.002$), 经平均 9.7mo 的随访, BCVA (logMAR, 0.70 ± 0.40 ; $P=0.004$), CFT (272.93 ± 81.06 ; $P=0.005$) 和 TMV (7.20 ± 0.98 ; $P=0.004$) 3 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 18 眼 (60%), 稳定者为 8 眼 (27%)。本组患者共接受了 58 次玻璃体腔内注射, 平均注射次数为 1.93 次/眼, 有 50% 再注射能在术后 1wk 使视力提高两行或两行以上。

结论: 玻璃体腔注射 bevacizumab 能够安全有效地改善或

稳定多数湿性 AMD 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: 黄斑变性/药物治疗;脉络膜新生血管化/药物治疗;抗体,单克隆/治疗应用;bevacizumab

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 03. 045

刘文杰,高磊,东长霞,等.玻璃体腔内注射 Bevacizumab 治疗年龄相关性黄斑变性.国际眼科杂志,2010;10(3):540-543

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)已经成为当今世界老年人致盲的最主要疾病,来自 Beaver Dam Eye Study 的研究发现对于年龄 ≥ 75 岁的老年人而言,大约有 30% 被不同阶段或形式的 AMD 所困扰,其中 7% 属于对中心视力产生明显损害的进展期 AMD^[1]。更有研究预测在未来 5a 内,将会有 800 万美国人处于发生进展期 AMD 的风险当中^[2,3]。由于人们对 AMD 发病机制尚缺乏深入了解,预计它对人类特别是对老年人的视觉影响将会越发显著,这一方面是因为随着世界人口老龄化的到来,AMD 患病率将会增加,其次由于 AMD 多为双眼疾病(有报道双眼 2a 发生率 22%,4a 高达 37%^[4]),因此它对患者的由视觉质量下降而导致的生活质量降低以及由此带来的对患者的心理恐惧和社会的影响将是非常深远的。

AMD 在临床上分为萎缩型(干性)与渗出型(湿性)两种类型,依据病程及对视力影响的程度又分为早、中和进展期 3 个阶段^[5]。虽然进展期 AMD(主要为湿性 AMD)仅占 AMD 的大约 10%,但它却占因 AMD 而致盲的 88%^[6],这是由于渗出性 AMD 是以黄斑区出现脉络膜新生血管膜(choroidal neovascularization, CNV)为临床特点,并由此导致黄斑区的渗漏出血,进而以黄斑区广泛瘢痕为归宿,因此对视力往往产生较为剧烈和显著的影响,也是当今人们研究的热点领域。

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,有证据表明 VEGF 表达增加是 CNV 形成的重要原因^[7]。Becavizumab(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^[8],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,我们将对玻璃体腔注射 Bevacizumab 治疗中国老年人渗出性 AMD 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 我院 2007-05/2009-01 眼科门诊共对 114 例 AMD 患者分 20 批次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 30 例 30 眼。

1.2 方法 所有首次就诊患者均经眼科常规检查、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

以明确湿性 AMD 诊断,部分患者进行了吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography, ICGA)以排除诸如特发性息肉样脉络膜血管病变(idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy, IPCV)等容易混淆的黄斑病变。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。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(2.5mg) bevacizumab,颞下距角巩缘 3.8mm 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,观察眼压及患者有无光感,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。首次复诊时间为注药后第 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:(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。视力检查:根据国际标准视力表由专人负责获得患者的 BCVA,其评判标准如下:(1)视力提高:BCVA 提高 2 行或 2 行以上。(2)视力稳定:BCVA 浮动在 1 行以内。(3)视力下降:BCVA 降低 2 行或 2 行以上。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)和黄斑容积(total macular volume, TMV),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;当所有 6 幅图像自动标记均不正确者,则采用手动测量来获得黄斑中心凹水平和垂直的视网膜厚度。

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后不同随访时间 BCVA, CFT 和 TMV 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。

2 结果

本组病例术中无 1 例患者因眼内压过高而实施前房穿刺,除 3 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。30 例患者中男 21 例(70%),女 9 例(30%),右眼 21 只,左眼 9 只;年龄 58~81(平均 72 ± 5.5)岁。本组患者共接受了 58 次玻璃体腔内注射,注射次数 1~4(平均 1.93)次/眼,19 例(63%)患者接受了多次玻璃体腔内注射。术后随访时间 6~24(平均 9.7 ± 5.2)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 BCVA 范围

表1 治疗前后 logMAR 视力, CFT 及 TMV 变化

时间	眼数	平均视力	P 值	CFT(μm)	P 值	TMV(mm^3)	P 值
基线	30	1.03 \pm 0.55	-	364.97 \pm 151.83	-	8.36 \pm 1.84	
1wk	23	0.79 \pm 0.33	0.002	314.91 \pm 127.31	0.119	8.15 \pm 1.84	0.346
1mo	25	0.71 \pm 0.40	<0.001	291.32 \pm 135.60	0.071	7.69 \pm 2.04	0.074
2mo	16	0.68 \pm 0.41	0.001	271.61 \pm 115.73	0.231	7.21 \pm 1.65	0.046
3mo	20	0.71 \pm 0.33	<0.001	255.90 \pm 126.16	0.004	7.71 \pm 2.14	0.117
6mo	27	0.68 \pm 0.40	0.001	251.70 \pm 77.23	0.003	7.22 \pm 0.89	0.013
末次	30	0.70 \pm 0.40	0.004	272.93 \pm 81.06	0.005	7.20 \pm 0.98	0.004

为 0.01 ~ 0.6, 平均对数 BCVA 为 1.03 \pm 0.55; 基线 CFT 163 ~ 670(平均 364.97 \pm 151.83) μm ; 基线 TMV 范围为 5.95 ~ 15.14(平均 8.36 \pm 1.84) mm^3 (表 1)。玻璃体腔内注药后不同随访时间点的平均 BCVA, CFT 和 TMV 见表 1, 虽然术后 1wk CFT 和 TMV 没有发生显著性降低, 但平均视力却较注药前有显著提高, 并且贯穿整个随访期间。对 CFT 和 TMV 而言, 虽然在不同随访时间点的统计学检验也并非都均有意义, 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 较基线水平降低 25%, 而 TMV 则改善接近 14%。本组病例末次随访时(9.7 \pm 5.2) mo, 达到视力提高者为 18 眼(60%), 视力稳定者为 8 眼(27%), 下降 4 眼(13%)。

如果以再次注射前的 BCVA, CFT 和 TMV 作为基线水平来观察再次注药的效果, 我们发现再次注药 1wk 后 BCVA 和 TMV 均较注药前有显著改善(BCVA: $t=3.658, P=0.001$; CFT: $t=2.157, P=0.042$), 在总共 28 例 21 眼的再注射当中, 共有 14 例(50%)在接受再次注射后 1wk 视力提高 ≥ 2 行。

3 讨论

近年来随着人们对 VEGF 在渗出性 AMD 当中所起作用的认识加深, 玻璃体腔内注射 bevacizumab 已被全球眼科界广泛应用, 如果以 bevacizumab 和 AMD 为关键词在 Pubmed 进行搜索, 可以检索到 520 篇相关文章。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渗出性 AMD, 但在没有确切证据证明 Ranibizumab 较 bevacizumab 在治疗 AMD 效果和安全性上更具有优势之前^[9,10], 鉴于前者高于后者近 100 倍的治疗费用, 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 9.7mo 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%, 这与国内的报道相当^[11], 但该报道涵盖了由多种疾病所致 CNV 且随访时间相对较短, 而依据现有的资料, 年龄相关黄斑变性 CNV 往往比诸如特发性 CNV 和病理性近视 CNV 治疗效果更为不理想。我们还意外的发现, 本组患者在注药后 1wk 左右, 平均视力即有显著提高, 这与 Costa RA 等的研究结论相似^[12], 平均视力也会较注药前有显著提高。考虑到本组患者平均高达 72 岁的年龄以及自身晶状体混浊将会发生缓慢进行性加重的事实, 我们有理由认为上述视力的改善有可能被低估。我们还注意到, 在接受再次或多次注药的 19 眼中, 再注药 1wk 后平均视力显著提高, 视力提高 2 行或 2 行以上者仍然达 50%, CFT 也有显著改善, 这无疑对于

指导针对 AMD 再次注药具有重要的借鉴和指导意义。

OCT 已经成为眼底特别是黄斑部疾病的最主要检查和评估手段之一^[13,14], 有人^[14]曾建议宜采用 Foveal thickness (FT) 而非 Central foveal thickness (CFT) 来评估黄斑区视网膜厚度, 因为前者反映黄斑中央 1mm 范围同心圆平均视网膜厚度, 但鉴于本组病例的 OCT 断层图像特别是治疗前的图像, 存在明显影响自动测量的因素如严重的视网膜下增生伴或不伴视网膜神经上皮或色素上皮或色素上皮液等, 为便于手动测量和保持观测指标的统一, 我们仍然选择了 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。

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^[15]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^[9,16-19]。有研究发现在治疗与 AMD 相关的 CNV 时, 1.25mg 和 2.5mg 的单剂剂量效果相当^[20], 但也有人证实在一定范围内, 治疗效果与注药剂量呈正相关^[12]。对于注药频率及再注药问题, 尽管 Arias^[21]等研究发现头 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术后 6mo 的视力和 OCT 改善方面更有优势, 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 Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS Report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(10): 1417-1436
- 2 Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 564-572
- 3 Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results; AREDS Report no. 11. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(11): 1621-1624
- 4 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 (10): 1323-1330
- 5 Bourla DH, Young TA. Age-related macular degeneration: a practical approach to a challenging disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54 (7): 1130-1135
- 6 Seddon JM, Chen CA. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44(4):17-39
- 7 Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(1):14-22
- 8 Senger DR, van de Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. *Cancer Metasta Rev* 1993; 12(3-4):303-324
- 9 Yannuzzi LA. Neovascular AMD: Out of the forest and into the trees. *Retina* 2007; 27(6):655-661
- 10 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
- 11 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
- 12 Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(10): 4569-4578
- 13 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
- 14 Chan A, Duker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(7):939-943
- 15 Kim JH, Kim C, Kim JH, et al. Absence of intravitreal bevacizumab-induced neuronal toxicity in the retina. *Neurotoxicology* 2008; 29(6): 1131-1135
- 16 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113(3):363-372
- 17 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
- 18 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
- 19 Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27(4):439-444
- 20 Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina* 2009; 29(3):319-324
- 21 Arias L, Caminal JM, Casas L, et al. A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 (12): 1636-1641