

贝伐单抗玻璃体腔注射术并发症的临床分析

张翠薇¹, 莫劲松², 刘旭阳², 陈青山²

作者单位:¹(518002)中国广东省深圳市保健委员会办公室专家门诊部;²(518040)中国广东省深圳市眼科医院
作者简介:张翠薇,毕业于安徽医科大学,学士,主治医师,研究方向:眼底病、白内障。

通讯作者:莫劲松,毕业于中山大学中山医学院,医学硕士,主任医师,研究方向:白内障、眼底病。mojs@163.com

收稿日期:2013-05-31 修回日期:2013-07-22

Analysis on complications after intravitreal injection of bevacizumab

Cui-Wei Zhang¹, Jin-Song Mo², Xu-Yang Liu², Qing-Shan Chen²

¹Department of Ophthalmology, Specialist's Outpatient Department, Shenzhen Healthcare Office, Shenzhen 518002, Guangdong Province, China; ²Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jin-Song Mo. Shenzhen Eye Hospital, Shenzhen 518040, Guangdong Province, China. mojs@163.com

Received:2013-05-31 Accepted:2013-07-22

Abstract

• AIM: To observe and analyze on the incidence rate and causes of complications after anintravitreal injection of bevacizumab.

• METHODS: Totally, 207 cases (207 eyes) with wet age-related macular degeneration were selected randomly. All cases were treated with intravitreal injections of bevacizumab (1.5mg/0.06mL) and asked for chief complaints at 1 day, 1 week, 4, 12 weeks after operation, and also examined for routine visual acuity (best corrected visual acuity, BCVA), non-contact tonometer, slit lamp microscope and indirect ophthalmoscope etc.

• RESULTS: Among 207 cases (207 eyes), visual acuity improved efficiency was 90.8% 12 weeks after treatment, foreign body sensation was found in 7 cases (3.4%), eyelid skin pruritus in 1 case (0.5%), conjunctival congestion in 6 cases (2.9%), subconjunctival hemorrhage in 1 case (0.5%), post-operative intraocular pressure elevation in 2 cases (1.0%).

• CONCLUSION: The intravitreal injection of bevacizumab is effective with fewer complications. We propose to carry out a further randomized multicenter and larger-sample clinical research and further draw up the clinical application criterion of bevacizumab.

• KEYWORDS: bevacizumab; intravitreal injection; complications; wet age-related macular degeneration

Citation: Zhang CW, Mo JS, Liu XY, et al. Analysis on complications after intravitreal injection of bevacizumab. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(8):1654-1656

摘要

目的:观察分析玻璃体腔注射贝伐单抗(bevacizumab)术后并发症的发生率与原因。

方法:随即选择湿性年龄相关性黄斑变性207例207眼,所有病例均行玻璃体腔注射 bevacizumab 1.5mg/0.06mL。于术后第1d;1,4,12wk除了详细询问主诉,并进行常规视力(最佳矫正视力)、非接触眼压、裂隙灯显微镜、间接眼底镜等检查。

结果:治疗12wk后,视力改善的有效率为90.8%。术后出现眼痛伴异物感7例(3.4%),眼睑皮肤瘙痒1例(0.5%),结膜充血6例(2.9%),球结膜下出血1例(0.5%),术后眼压升高2眼(1.0%)。

结论:玻璃体腔注射 bevacizumab 的并发症少,安全性高。但需进一步的大样本、随机化、多中心的临床实验,规范该药的临床应用。

关键词:贝伐单抗;玻璃体腔注射;并发症;湿性年龄相关性黄斑变性

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.08.43

引用:张翠薇,莫劲松,刘旭阳,等.贝伐单抗玻璃体腔注射术并发症的临床分析.国际眼科杂志2013;13(8):1654-1656

0 引言

近年来,玻璃体腔注射贝伐单抗(bevacizumab,商品名 Avastin)已广泛应用于治疗多种眼科疾病,有关玻璃体腔注射 bevacizumab 疗效方面的报道较多,但玻璃体腔注射 bevacizumab 引起的并发症报道目前较少。由于 bevacizumab 尚未获得在眼科的应用许可,作为使用说明书未标注的治疗湿性年龄相关性黄斑变性的药物,临床应用更需重视医疗风险,避免造成严重后果。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2009-09/2012-09湿性年龄相关性黄斑变性207例207眼,其中,同眼第二次治疗36例36眼,同眼第三次治疗4例4眼,两次治疗间隔4wk。年龄53~81(平均69.1±9.4)岁,治疗后随访3mo。所有病例均经眼底镜、光学相干断层扫描(OCT)和荧光素眼底血管造影(FFA)检查确诊,排除其他眼科疾病如眼表急性炎症、葡萄膜炎、青光眼、PCV等,以及未能满意控制的高血压、糖尿病等,愿意接受玻璃体腔内注射治疗,经伦理委员会讨论同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 参照1986年中华医学会眼科学会眼底病学组第二届全国眼底病学术会议专题讨论研究制订

的《老年性黄斑变性临床诊断标准》。

1.2.2 治疗方法 所有病例均在手术室无菌条件下,用5%聚维酮碘消毒进行眼部皮肤和黏膜消毒,爱尔卡因表面麻醉后,用一次性注射器抽取1.5mg/0.06mL bevacizumab于鼻下或颞下方角膜缘后4mm处睫状体扁平部,向眼球中心方向进入玻璃体腔注药,进针深度4mm。注射后以消毒棉签压迫注射口1min。指测眼压,如果眼压过高,则进行前房穿刺放液,以降低眼压。术后局部应用妥布霉素地塞米松眼液、普拉洛芬眼液点眼,并嘱患者平卧休息。

1.2.3 术后检查 于术后第1d;1,4,12wk除了详细询问主诉,还进行常规视力、非接触眼压、裂隙灯显微镜、间接眼底镜检查,B超检查,OCT等。

统计学分析:采用SPSS 13.0统计软件,采用配对 t 检验比较治疗前与治疗后12wk平均视力(logMAR值)变化,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效判定 采用国际标准视力表检查患者的最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)。疗效判定标准:视力提高:BCVA提高2行或2行以上;视力稳定:BCVA未提高,或提高1行;视力下降:BCVA下降1行或以上。有效率:视力提高的眼数占总眼数的百分比。

2.2 视力 玻璃体腔注射 bevacizumab 前后视力改变见表1。治疗12wk后,视力改善的有效率为90.8%。治疗前平均视力(logMAR值)1.09±0.21,治疗12wk后平均视力(logMAR值)0.76±0.26,经配对 t 检验,显示两者差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 眼底 OCT 图像改变 术前,眼底 OCT 图像显示:神经上皮层脱离、渗出性和出血性 RPE 脱离以及 CNV 形成(图1A)。经过治疗12wk后,可见黄斑区厚度恢复,但仍见 CNV(图1B)。

2.4 并发症

2.4.1 眼部不适 术后第1d出现眼痛伴异物感7例(3.4%),眼睑皮肤瘙痒1例(0.5%)。

2.4.2 结膜充血与球结膜下出血 结膜充血6例(2.9%),球结膜下出血1例(0.5%)。

2.4.3 眼压升高 患者2术后1d眼压升高,占1.0%,其中1例出现在手术结束30min时,眼压24.8mmHg(3.3kPa),给予噻吗洛尔滴眼液点术眼,bid,术后第1d即恢复正常;另1例出现于术后第1d,眼压23.2mmHg(3.1kPa),未予处理,留院多观察1d,眼压自行降至正常。

2.4.4 其他 未发现白内障、视网膜脱离、玻璃体积血、眼内容炎等严重并发症。

3 讨论

年龄相关性黄斑变性(AMD)是一种严重的致盲性眼病。在我国,随着人口老龄化,其发病率有增高的趋势。对于年龄 ≥ 75 岁的老年人,发病率约30%,其中7%属于对中心视力产生明显损害的进展期 AMD^[1]。视功能损害严重影响了 AMD 患者的生活质量。

湿性 AMD 以眼内新生血管的形成为其重要的病理改变,而血管内皮生长因子(vascular endothelia growth factor, VEGF)在眼内新生血管形成过程中起关键性作用。bevacizumab 是人源化的抗 VEGF 重组鼠单克隆抗体,直接作用于 VEGF-A 的生物活性部分。Rosenfeld

表1 治疗前后视力情况

视力	<0.1	0.1	0.2	≥ 0.3	眼
治疗前	87	78	31	11	
治疗后12wk	19	53	78	57	

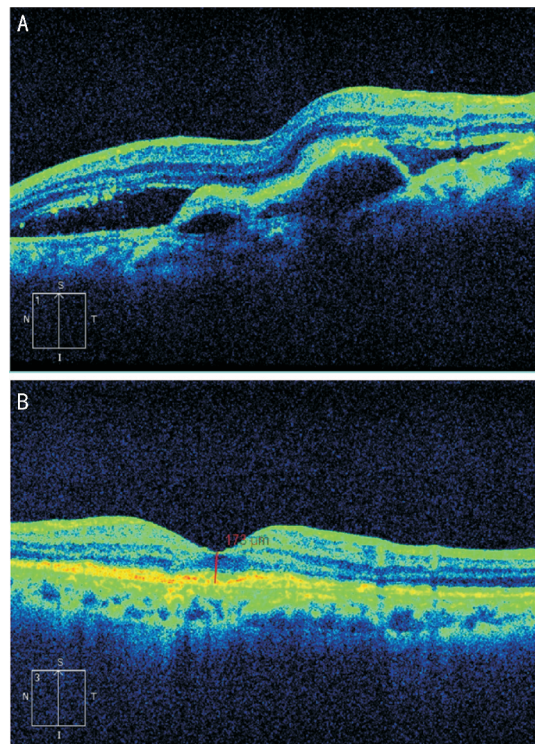


图1 治疗前后的 OCT 改变 A:术前;B:术后。

等^[2]于2005年首次报道了玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗 AMD 脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV),结果显示应用玻璃体腔注射1.0mg bevacizumab 1wk后,视网膜下积液明显减少,黄斑结构趋于正常,视力保持稳定,因而认为应用玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗导致视力严重下降的黄斑部 CNV 是一种有效的方法。2009年 RCOph AMD 临床指南推荐采用眼内或眼周注射的方式使用 bevacizumab,以抑制 CNV 的发展。本文资料显示玻璃体腔注射 bevacizumab 对于治疗湿性 AMD 是有效的,有效率达90.8%。

然而, bevacizumab 用于临床眼底病的治疗并未进行过系统性研究。目前全球许多药理学家和眼底病专科医师在细胞毒理,动物实验,人类临床试验等研究方面进行了大量的科研工作,探索其在眼科临床应用的安全性和有效性。Luthra 等^[3]将人视网膜色素上皮细胞、鼠视网膜神经上皮细胞用0.125,0.25,0.50和1mg/mL浓度的 bevacizumab 处理2,6,24h,人血管内皮细胞用5mg/L的 VEGF,0.125,0.25,0.50和1g/L的 bevacizumab 处理24h,然后监测细胞的活性,发现实验组和对照组的细胞活力无显著差异,因此认为临床常用的 bevacizumab 剂量对离体的眼组织细胞没有明显的毒性作用。Feiner 等^[4]做过类似的实验,也得出类似的结论。Jeong 等^[5]报道了用相当于人类临床剂量15倍的 bevacizumab (25mg/mL)进行小鼠玻璃体腔注射,4wk后未见小鼠视网膜细胞凋亡增多和急、慢性视网膜神经毒性反应。刘文杰等^[6]报道采用2.5mg的单剂注射剂量,经平均9.7mo的随访,疗效较好,未发现不良反应。

本文资料显示,玻璃体腔注射 bevacizumab 的并发症主要表现为眼红、球结膜下出血、一过性眼压升高等方面。其发生率比国外报道低,可能和样本量小、观察时间短有关。眼部不适包括眼痛、异物感、眼周皮肤瘙痒等,总发生率3.9%,症状轻微,持续时间短,可能与眼睑皮肤消毒、结膜囊冲洗、表面麻醉和手术操作等有关,未经处理,术后1wk内即可消退。眼压升高可以发生在术中或术后,本文中术后30min和术后第1d各发生1例,总发生率为1.0%。由于轻度升高,通常不需使用降眼压药物,或仅局部使用5g/L噻吗洛尔滴眼液,均于2d内眼压恢复正常。Falkenstein等^[7]认为眼压升高是急性剂量相关性的,是暂时性的,且升高的眼压未经任何药物或手术治疗,可自行降至正常范围内。Arevalo等^[8]的报道中对玻璃体腔注射 bevacizumab 进行12mo的随访中提及眼压升高2例(3.1%)。注射部位的结膜充血和结膜下出血是发生率较高的并发症,Fung等^[9]在临床研究中发现结膜下出血2例(0.03%)。Wu等^[10]对1173例患者的随访中发现结膜下出血838例,发生率达71.4%。据分析,结膜充血和结膜下出血主要与注射部位局部穿刺创伤有关^[9]。手术中注意选择穿刺部位,避开可见的血管,进出针轻巧快捷,出针后压迫穿刺部位等,可以有效减少结膜下出血机会。

此外,国外尚有报道玻璃体腔注射 bevacizumab 可并发视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)撕裂和视网膜色素上皮脱离,RPE撕裂的发生率为0.04~2.4%^[11,12],RPE脱离则为4%^[12]。Chan等^[13]研究认为RPE撕裂主要是注射数周后发生的延迟撕裂,其机制可能是新生血管组织在玻璃体腔注射 bevacizumab 治疗后,与激光疗法(通过产生热能治疗CNV)相比需要更多的反应时间,从而引起的收缩效应所导致。Shah等^[14]的研究则认为RPE撕裂是渗出性AMD的自然病程,或者是多次玻璃体腔注射 bevacizumab 的结果,其发病机制可能是在脉络膜新生血管化过程中,由新生血管侵入Bruch膜,导致严重的RPE脱离,从而引发其剪切力,最终产生RPE撕裂。RPE撕裂和RPE脱离之间关系已成为研究的重点^[15]。

视网膜脱离在国外相关报道中的发生率从0.04~0.5%^[16]不等。Wong等^[12]对玻璃体腔注射 bevacizumab 潜在不良反应的回顾性研究中还发现白内障加重,晶状体后囊部混浊,神经胶质过多症,脉络膜折叠、视网膜棉絮样渗出斑和视网膜缺血等并发症。

到目前为止,玻璃体腔注射 bevacizumab 仍处于临床实验阶段,其长期的有效性和安全性尚缺乏大样本、随机化、多中心的研究和调查。

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 Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherencetomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascularization age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-335

3 Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of *in vitro* effects of bevaeizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvaseular endothelial cells. *Retina* 2006;26:512-518

4 Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. *Retina* 2006;26(8):882-888

5 Kim JH, Kim C, Kim JH, et al. Absence of intravitreal bevacizumab-induced neuronal toxicity in the retina. *Neurotoxicology* 2008;29(6):1131-1135

6 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

7 Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2007;27(8):1044-1047

8 Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Sanchez JG, et al. Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 mo 0.0. nths follow-up. *Retina* 2008;28(10):1387-1394

9 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

10 Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):81-87

11 Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(5):535-540

12 Wong LJ, Desai RU, Jain A, et al. Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina* 2008;28(8):1151-1158

13 Chan CK, Meyer CH, Gross JG. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007;27(5):541-551

14 Shah CP, Hsu J, Garg SJ, et al. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol* 2006;142(6):1070-1071

15 刘晓娟.玻璃体腔注射 bevacizumab 的并发症. *眼科研究* 2010;28(6):571-574

16 Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: One-year results. *Am J Ophthalmol* 2009;147(1):94-100