

雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及其影响因素

沈志军, 王红, 陈蕊, 李根林

引用: 沈志军, 王红, 陈蕊, 等. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的疗效及其影响因素. 国际眼科杂志 2022; 22(10): 1693-1697

作者单位: (100730) 中国北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

作者简介: 沈志军, 毕业于首都医科大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李根林, 毕业于首都医科大学, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. ligenlin2018@163.com

收稿日期: 2022-02-15 修回日期: 2022-08-23

摘要

目的: 研究玻璃体腔注射雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞(RVO)继发黄斑水肿的疗效及其影响因素。

方法: 回顾性病例研究。收集 2020-04/2021-02 于我院治疗的 RVO 继发黄斑水肿患者 61 例 61 眼, 其中 BRVO 患者 30 例 30 眼, CRVO 患者 31 例 31 眼。所有患者均完成了 3 次雷珠单抗(0.5mg)玻璃体腔注药治疗, 部分患眼进行了视网膜激光治疗。治疗(首次玻璃体腔注药)后随访 3mo, 观察治疗后视力、眼压及黄斑中心凹厚度(CRT)情况, 并记录眼部及全身并发症发生情况。

结果: 纳入患者治疗后视力均较治疗前显著改善, CRT 均较治疗前显著降低($P < 0.01$), 且 BRVO 和 CRVO 患者中治疗前视力 ≤ 1 (LogMAR) 的患者 3 次玻璃体腔注药后视力均优于治疗前视力 > 1 的患者($P < 0.01$), 但 CRT 无差异(均 $P > 0.05$)。BRVO 和 CRVO 患者中分别有 12、8 眼在 3 次玻璃体腔注药期间进行了病变区激光治疗, BRVO 和 CRVO 患者中激光治疗和未激光治疗的患者 3 次玻璃体腔注药后视力和 CRT 均无差异($P > 0.05$)。随访期间未发现眼部及全身严重并发症的发生。

结论: 雷珠单抗治疗 RVO 继发黄斑水肿具有良好的疗效和安全性, 但基线视力可能对疗效具有一定影响。

关键词: 雷珠单抗; 视网膜静脉阻塞; 激光; 黄斑水肿; 疗效
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.10.19

Efficacy and prognostic factors of Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion

Zhi-Jun Shen, Hong Wang, Rui Chen, Gen-Lin Li

Beijing Tongren Eye Center; Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing 100730, China

Correspondence to: Gen-Lin Li. Beijing Tongren Eye Center;

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Beijing 100730, China. ligenlin2018@163.com

Received: 2022-02-15 Accepted: 2022-08-23

Abstract

• **AIM:** To evaluate the therapeutic efficacy of intravitreal injections of ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) and the prognostic factors for this disorder.

• **METHODS:** A retrospective case study. There were 61 patients (61 eyes) with macular edema secondary to RVO who treated in our hospital from April 2020 to February 2021, including 30 cases (30 eyes) of branch retinal vein occlusion (BRVO) patients and 31 cases (31 eyes) of central retinal vein occlusion (CRVO) patients. All patients received 3 times of intravitreal injections of ranibizumab (0.5mg), and some eyes underwent retinal laser therapy. The patients were followed up for 3mo after treatment (the first intravitreal injection) to observe the visual acuity, intraocular pressure, central retinal thickness (CRT) and record the occurrence of ocular and systemic complications.

• **RESULTS:** The visual acuity of the included patients after treatment was significantly improved compared with that before treatment, and the CRT was significantly decreased compared with that before treatment ($P < 0.01$), and after 3 times of intravitreal injections, the visual acuity of BRVO and CRVO patients with pre-treatment visual acuity ≤ 1 (LogMAR) was better than that of the patients with pre-treatment visual acuity > 1 ($P < 0.01$), but there was no difference in CRT (all $P > 0.05$). Among BRVO and CRVO patients, 12 and 8 eyes received retinal laser treatment during 3 times of intravitreal injections, respectively. The difference in visual acuity and CRT among the eyes treated with laser and those that were untreated was not significant ($P > 0.05$). No ocular and systemic serious complications emerged during follow-up.

• **CONCLUSIONS:** Ranibizumab has high efficacy and safety in the treatment of macular edema secondary to RVO, while visual acuity at baseline may help predict the prognosis.

• **KEYWORDS:** Ranibizumab; retinal vein occlusion; laser; macular edema; efficacy

Citation: Shen ZJ, Wang H, Chen R, et al. Efficacy and prognostic factors of Ranibizumab in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(10): 1693-1697

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是继糖尿病视网膜病变后第二常见的视网膜血管性病^[1]。40岁及以上人群中,RVO发病率为0.3%~2.1%^[2-3]。2010年,我国RVO发病率为1.9%,其中视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)发病率为1.6%,视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)发病率为0.3%^[4]。CRVO发病率相对低,但其视力预后相对更差,发生新生血管性青光眼的可能性更高^[5]。RVO所致视力损害的重要原因是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度升高导致的黄斑水肿,降低眼内VEGF浓度可以减轻黄斑水肿^[6]。临床多中心前瞻性研究和真实世界数据均证实0.5mg雷珠单抗治疗RVO继发黄斑水肿的有效性和安全性^[7-11]。在亚洲人群中的双盲试验也证实0.5mg雷珠单抗的有效性和安全性^[12]。激光治疗是没有抗VEGF药物时代RVO治疗的主要方法,及时的激光治疗可以减少新生血管性青光眼的发生^[13-14]。在临床实践中,医师选择激光治疗的时机并不相同,在真实世界中这方面的研究偏少^[15-16];而患者往往更加关注疾病的预后,但目前如何预测预后的研究偏少^[17]。本研究对RVO继发黄斑水肿的抗VEGF治疗(雷珠单抗)和激光治疗疗效及预后影响因素进行回顾分析,报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性病例研究。收集2020-04/2021-02于我院治疗的RVO继发黄斑水肿患者61例61眼,其中BRVO患者30例30眼,男10例(33%),女20例(67%),年龄27~84(平均59.6±12.9)岁;CRVO患者31例31眼,男17例(55%),女14例(45%),年龄34~78(平均60.1±10.1)岁。纳入标准:(1)有明确RVO病史,眼底检查可见视网膜静脉迂曲扩张,沿受累静脉有出血等表现;(2)行相干光断层扫描(optical coherence tomography, OCT)测量黄斑中心凹厚度(central retinal thickness, CRT);(3)初诊时均无玻璃体腔注药(包括抗VEGF药物和激素类药物)或激光治疗史;(4)无眼部感染等手术禁忌证。排除标准:(1)术前眼压大于21mmHg或存在虹膜新生血管者;(2)术前存在严重的全身性疾病或恶性肿瘤者;(3)患有严重屈光间质混浊影响眼底检查者。本研究经过医院医学伦理委员会批准,且所有患者均对治疗方案知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 玻璃体腔注射雷珠单抗 纳入患者均行OCT检查,CRT≥300μm进行雷珠单抗眼内注药治疗。患术前滴用抗生素滴眼液3d。玻璃体腔注射雷珠单抗:患者取仰卧位,术眼使用盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,消毒铺巾后,使用5%聚维酮碘消毒结膜囊,角膜缘后4.0mm睫状体扁平部进针,玻璃体腔注入0.5mg雷珠单抗。纳入患者均行玻璃体腔注射雷珠单抗3次,每次注药间隔1mo,如不能及时就诊,玻璃体腔注药后延不超过1wk。

1.2.2 视网膜激光治疗 纳入患者在初诊和3次玻璃体腔注药复诊过程中,根据视网膜出血吸收情况决定是否进行荧光血管造影检查,荧光血管造影检查显示缺血区大于5个视盘面积(BRVO)或10个视盘面积(CRVO)或出现

视网膜新生血管时可进行眼底激光治疗,激光治疗在玻璃体腔注药前或注药1wk后进行。

1.2.3 随访观察 治疗(首次玻璃体腔注药)后随访3mo,观察患者每次玻璃体腔注射后1mo矫正视力、眼压及CRT情况,其中视力使用国际标准视力表测量,结果换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计分析;CRT采用OCT机器自带软件进行检测。随访期间,观察并记录眼部及全身并发症发生情况。

统计学分析:所有数据采用SPSS 22.0进行分析。计量资料采用均数±标准差描述,玻璃体腔注药治疗前后的比较采用重复测量数据方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验;治疗前基线视力≤1的患眼和视力>1的患眼3次注药治疗后比较采用独立样本*t*检验。*P*<0.05认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 玻璃体腔注药治疗前后视力和眼压及CRT情况 纳入患者每次玻璃体腔注药后视力(LogMAR)均改善,与治疗前比较差异均有统计学意义(*P*<0.01),且第一次玻璃体腔注药后视力改善最明显,BRVO患者从治疗前的1.05±0.38提高至0.74±0.41,而CRVO患者从治疗前的1.12±0.49提高至0.77±0.54。BRVO患者治疗前和3次玻璃体腔注药后眼压比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),CRVO患者治疗前后眼压比较差异有统计学意义(*F*=3.607,*P*=0.019),但均在21mmHg以下。纳入患者每次玻璃体腔注药后CRT均有不同程度降低,第一次玻璃体腔注药后CRT下降最明显,BRVO和CRVO患者分别下降约40.0%、50.5%,与治疗前CRT比较差异均有统计学意义(*P*<0.01),第三次玻璃体腔注药后BRVO和CRVO患者CRT分别下降约52.2%、62.4%,均接近正常CRT值,见表1,图1。

2.2 基线视力对治疗后视力和CRT的影响 根据治疗前视力(LogMAR)将纳入患者分为≤1组和>1组,3次玻璃体腔注药后,BRVO和CRVO患者中≤1组和>1组患者视力差异均有统计学意义(*P*<0.01),表明治疗前视力≤1的患者3次玻璃体腔注药后视力依然更好;BRVO和CRVO患者中治疗前视力≤1组和>1组患者CRT差异均无统计学意义(*P*>0.05),但BRVO患者中治疗前视力>1的患者3次玻璃体腔注药后CRT更薄,有萎缩倾向,见表2,3。

2.3 激光治疗对治疗后视力和CRT的影响 纳入的BRVO和CRVO患者中分别有12、8眼在3次玻璃体腔注药期间进行了病变区激光治疗。根据是否进行激光治疗将纳入患者分为激光治疗组和未激光治疗组,3次玻璃体腔注药后,BRVO和CRVO患者中激光治疗组和未激光治疗组患者视力和CRT差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表4,5。

2.4 并发症情况 随访期间,2眼玻璃体腔注药术后角膜上皮剥脱;16眼玻璃体腔注药术后结膜下出血;4眼玻璃体腔注药术后30min眼压大于21mmHg,1h复测眼压降至正常;未发现眼内炎及全身并发症。

3 讨论

本研究回顾分析了RVO继发黄斑水肿患者眼内注药和激光治疗的疗效,并探讨了基线视力和激光治疗对RVO继发黄斑水肿预后的影响。为了减少研究的偏倚,

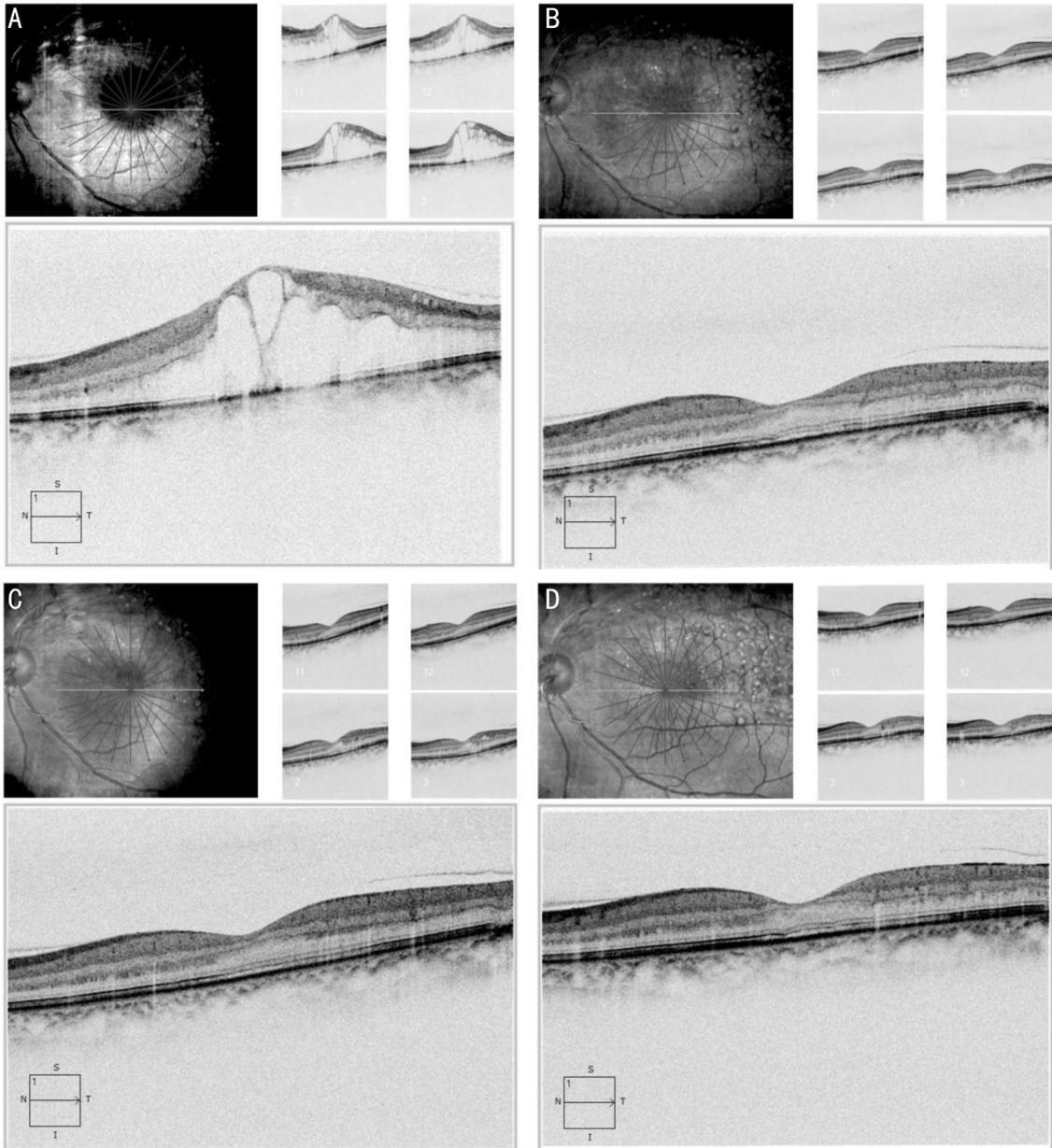


图 1 BRVO 患眼抗 VEGF 治疗前后 OCT 检查结果 A:抗 VEGF 治疗前;B:第一次抗 VEGF 治疗 1mo 时;C:第二次抗 VEGF 治疗 1mo 时;D:第三次抗 VEGF 治疗 1mo 时。

表 1 纳入患者治疗前后视力和眼压及 CRT 比较

时间	视力 (LogMAR)		眼压 (mmHg)		CRT (μm)		$\bar{x} \pm s$
	BRVO (n=30)	CRVO (n=31)	BRVO (n=30)	CRVO (n=31)	BRVO (n=30)	CRVO (n=31)	
治疗前	1.05±0.38	1.12±0.49	14.43±3.09	14.97±2.85	505.83±149.27	687.71±161.83	
第一次注药后	0.74±0.41 ^b	0.77±0.54 ^b	15.10±3.31	16.23±3.13 ^a	303.53±105.61 ^b	340.58±126.95 ^b	
第二次注药后	0.56±0.38 ^{b,d}	0.68±0.47 ^b	14.60±3.09	15.39±2.46	262.73±93.11 ^{b,c}	312.94±128.45 ^b	
第三次注药后	0.47±0.34 ^{b,d,f}	0.60±0.41 ^{b,c,f}	14.87±2.92	14.87±2.42 ^d	241.77±43.76 ^{b,d}	258.32±67.20 ^{b,d,f}	
F	28.154	30.690	0.859	3.607	28.611	56.631	
P	<0.001	<0.001	0.454	0.019	<0.001	<0.001	

注:^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 治疗前; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 第一次治疗后; ^eP<0.01 vs 第二次治疗后。

表 2 BRVO 患者 3 次玻璃体腔注药后视力和 CRT 情况 $\bar{x} \pm s$

组别	视力 (LogMAR)	CRT (μm)
治疗前视力≤1 组 (n=16)	0.30±0.18	251.75±48.60
治疗前视力>1 组 (n=14)	0.67±0.39	230.36±35.83
t	3.320	-1.355
P	0.004	0.186

表 3 CRVO 患者 3 次玻璃体腔注药后视力和 CRT 情况 $\bar{x} \pm s$

组别	视力 (LogMAR)	CRT (μm)
治疗前视力≤1 组 (n=17)	0.35±0.26	263.53±38.62
治疗前视力>1 组 (n=14)	0.91±0.33	252.00±92.23
t	-5.040	0.469
P	<0.001	0.642

表4 BRVO患者治疗前后视力和CRT情况

组别	视力(LogMAR)		CRT(μm)	
	治疗前	3次玻璃体腔注药后	治疗前	3次玻璃体腔注药后
激光治疗组(n=12)	1.10±0.39	0.54±0.38	530.17±165.34	235.72±22.24
未激光治疗组(n=18)	0.99±0.37	0.38±0.27	469.33±118.61	250.83±64.30
t	0.762	1.296	1.097	-0.783
P	0.453	0.206	0.282	0.448

表5 CRVO患者治疗前后视力和CRT情况

组别	视力(LogMAR)		CRT(μm)	
	治疗前	3次玻璃体腔注药后	治疗前	3次玻璃体腔注药后
激光治疗组(n=8)	1.08±0.46	0.53±0.21	650.83±225.82	237.00±42.11
未激光治疗组(n=23)	1.13±0.50	0.62±0.44	696.56±147.27	263.44±71.65
t	0.216	0.710	0.615	0.862
P	0.830	0.487	0.543	0.396

本研究仅选取使用雷珠单抗眼内注药的患眼数据进行分析,初始3针负荷治疗是RVO治疗的关键,后续治疗主要是维持治疗效果^[18]。本研究显示,0.5mg雷珠单抗在改善视力和减轻黄斑水肿方面表现出良好的疗效,注射中和注射后的随访表明了其良好的安全性。

研究发现,雷珠单抗治疗RVO过程中,第一针对于视力的提升是最明显的^[12],第三针以后治疗的意义主要是维持治疗效果^[12]。关于BRVO的研究显示,BRVO患眼注射雷珠单抗第三针后视力提升了15.3个字母^[7];日本的一项研究显示注射雷珠单抗第三针后BRVO患眼视力提升12.8个字母^[2]。Brogan等^[19]关于CRVO的研究显示,注射雷珠单抗第三针后患眼视力提升8.7个字母,该研究还显示在初始3mo的负荷治疗时,不能严格按照每月1次注药的患眼,视力提升不如严格按照每月1次注药的患眼,但依然表现出良好的视力获益。Wai等^[20]研究显示在治疗6mo结束时CRVO患眼视力提升9.6个字母。由于不同研究入组人群的基线视力和黄斑水肿程度不同会导致视力提高和黄斑水肿减轻程度不同,故不能做严格意义的比较。本研究显示,第一针注药后患者视力(LogMAR)提升是最显著的,BRVO患眼从治疗前的1.05±0.38提高到0.74±0.41,而CRVO患眼从1.12±0.49提高到0.77±0.54;3次眼内注药后视力和CRT均较基线时差异有统计学意义。既往研究认为,基线视力是预测眼内注药后视力改善的重要指标,基线视力差往往预示着患眼治疗结果的不理想^[12,21]。本研究也发现,治疗前基线视力≤1的患眼和视力>1的患眼3次注药后结果对比,虽然CRT差异没有统计学意义,但视力差异具有统计学意义,BRVO患眼视力分别提高到0.30±0.18和0.67±0.39,CRVO患眼视力分别提高到0.35±0.26和0.91±0.33,差异均具有统计学意义。

激光治疗是没有抗VEGF药物时代RVO治疗的主要方法,抗VEGF药物的出现使RVO及其继发黄斑水肿的治疗方式发生了根本改变。激光治疗可在完成玻璃体腔注药3次以后或更晚时间进行^[12-13]。有研究发现,玻璃体腔注药联合或不联合激光治疗对于视力的提高均优于单纯激光治疗^[22-23]。对于RVO继发的黄斑水肿,抗VEGF药物是治疗关键,但对于视网膜缺血部位,激光治疗依然安全有效^[13]。临床实践中,临床医生会结合荧光

血管造影结果选择玻璃体腔注药和激光治疗的综合治疗方案。本研究发现治疗前和3次玻璃体腔注药后的视力和CRT均没有统计学差异,但本研究纳入的完成3针负荷治疗的患者中进行激光治疗的患者较少,后续研究中还将进一步总结激光治疗的时机和疗效。此外,本研究表明雷珠单抗在中国人群中是耐受的,随访中未发现全身并发症,眼部并发症较少且轻微这与既往研究^[2,7]结果一致。

综上,本研究表明,雷珠单抗治疗RVO继发黄斑水肿具有良好的的疗效和安全性,但基线视力可能对预后具有一定影响,而对于激光治疗的选择可以结合患者的实际情况进行。由于本研究为回顾性研究,纳入的激光治疗患者偏少,激光治疗启动的时机及抗VEGF治疗联合激光治疗的利弊还需要进一步研究。

参考文献

- 1 Ho M, Liu DTL, Lam DSC, et al. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment. *Retina* 2016; 36(3): 432-448
- 2 Kamei M, Terasaki H, Yoshimura N, et al. Short-term efficacy and safety of ranibizumab for macular oedema secondary to retinal vein occlusion in Japanese patients. *Acta Ophthalmol* 2017; 95(1): e29-e35
- 3 Laouri M, Chen E, Looman M, et al. The burden of disease of retinal vein occlusion; review of the literature. *Eye* 2011; 25(8): 981-988
- 4 Zhou JQ, Xu L, Wang S, et al. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 803-808
- 5 Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-319. e1
- 6 Sarao V, Bertoli F, Veritti D, et al. Pharmacotherapy for treatment of retinal vein occlusion. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(16): 2373-2384
- 7 Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1594-1602
- 8 Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology* 2011; 118(10): 2041-2049
- 9 Callizo J, Ziemssen F, Bertelmann T, et al. Real-world data: ranibizumab treatment for retinal vein occlusion in the OCEAN study.

Clin Ophthalmol 2019; 13: 2167-2179

10 宋华, 李景波. 雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿的疗效及影响视力恢复的因素分析. *国际眼科杂志* 2022; 22(3): 509-512

11 Inagaki M, Hirano Y, Yasuda Y, *et al.* Twenty-four month results of intravitreal ranibizumab for macular edema after branch retinal vein occlusion: visual outcomes and resolution of macular edema. *Semin Ophthalmol* 2021; 36(7): 482-489

12 Wei WB, Weisberger A, Zhu LS, *et al.* Efficacy and safety of ranibizumab in Asian patients with branch retinal vein occlusion: results from the randomized BLOSSOM study. *Ophthalmol Retina* 2020; 4(1): 57-66

13 Lip PL, Cikatricis P, Sarmad A, *et al.* Efficacy and timing of adjunctive therapy in the anti-VEGF treatment regimen for macular oedema in retinal vein occlusion: 12-month real-world result. *Eye* 2018; 32(3): 537-545

14 甘春芳, 盘如刚, 姚莎莎, 等. 康柏西普联合激光光凝治疗缺血型 BRVO 继发黄斑水肿的疗效观察. *国际眼科杂志* 2022; 22(1): 39-43

15 陈丹娜, 许丽疆, 吴建妹, 等. 雷珠单抗联合 532 激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿. *国际眼科杂志* 2019; 19(3): 434-437

16 Terashima H, Hasebe H, Okamoto F, *et al.* Combination therapy of intravitreal ranibizumab and subthreshold micropulse photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: 6-month result. *Retina* 2019; 39(7): 1377-1384

17 Sophie R, Wang PW, Channa R, *et al.* Different factors associated with 2-year outcomes in patients with branch versus central retinal vein occlusion treated with ranibizumab. *Ophthalmology* 2019; 126(12): 1695-1702

18 Bayat AH, Çakır A, Özturan ŞG, *et al.* Comparison of one and three initial monthly intravitreal ranibizumab injection in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(9): 1534-1538

19 Brogan K, Precup M, Rodger A, *et al.* Pre-treatment clinical features in central retinal vein occlusion that predict visual outcome following intravitreal ranibizumab. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 37

20 Wai KM, Khan M, Srivastava S, *et al.* Impact of initial visual acuity on anti-VEGF treatment outcomes in patients with macular oedema secondary to retinal vein occlusions in routine clinical practice. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(5): 574-579

21 Bhisitkul RB, Campochiaro PA, Shapiro H, *et al.* Predictive value in retinal vein occlusions of early versus late or incomplete ranibizumab response defined by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013; 120(5): 1057-1063

22 Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, *et al.* Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123(6): 1332-1344

23 Clark WL, Boyer DS, Heier JS, *et al.* Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123(2): 330-336