

康柏西普不同给药方案治疗 DME 的安全性和疗效评估

孟婷¹, 孙洪岩¹, 罗彬¹, 王晶^{1,2}, 汪丽玉³, 高亚莉¹, 蒋莉¹, 王君¹, 邓铤明¹,
曾爱能¹, 罗小玲¹, 杨明明¹

引用: 孟婷, 孙洪岩, 罗彬, 等. 康柏西普不同给药方案治疗 DME 的安全性和疗效评估. 国际眼科杂志 2023;23(1):138-141

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82000768); 深圳市基础研究专项 (深圳市自然科学基金) 面上项目 (No. JCYJ20210324113808023)

作者单位:¹(518003) 中国广东省深圳市人民医院暨南大学第二临床医学院南方科技大学第一附属医院;²(550001) 中国贵州省贵阳市, 贵州医科大学;³(524023) 中国广东省湛江市, 广东医科大学

作者简介: 孟婷, 毕业于南方医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 杨明明, 毕业于香港中文大学, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病及炎症相关性眼病。ming4622@163.com

收稿日期: 2022-04-21 修回日期: 2022-12-06

摘要

目的: 评估康柏西普采用连续 3 次每月注射后改用按需治疗方案 (3+PRN) 和连续 5 次每月注射后改用按需治疗方案 (5+PRN) 治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的安全性和疗效。

方法: 回顾性病例对照研究。选取 2019-12/2020-06 期间于我院就诊的 DME 患者 51 例 92 眼纳入研究, 据治疗方案分为 3+PRN 组 (26 例 48 眼) 和 5+PRN 组 (25 例 44 眼)。治疗后至少随访 12mo, 观察两组患者最佳矫正视力 (BCVA) 和中心凹视网膜厚度 (CMT) 的变化情况, 玻璃体腔注射次数及眼部不良事件发生率。

结果: 随访 12mo, 3+PRN 组、5+PRN 组患者平均注射次数无差异 (7.24 ± 0.91 次 vs 7.56 ± 1.04 次, $P=0.117$)。治疗后 3、6、9、12mo, 两组患者 BCVA 和 CMT 均较治疗前改善 (均 $P<0.05$), 且治疗后 6、9、12mo, 5+PRN 组患者 BCVA 和 CMT 均优于 3+PRN 组 (均 $P<0.05$)。随访期间, 两组患者均未发生严重不良事件, 两组患者眼部不良事件总发生率均为 27%, 所有不良事件给予对症处理后均好转。

结论: 康柏西普 3+PRN 和 5+PRN 治疗方案均能安全有效地治疗 DME, 总注射次数相当, 但 5+PRN 治疗方案较 3+PRN 治疗方案视力改善更佳, CMT 下降更明显。

关键词: 康柏西普; 糖尿病性黄斑水肿 (DME); 按需治疗; 最佳矫正视力; 中心凹视网膜厚度; 注射次数

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.27

Safety and efficacy of different loading doses followed by pro re nata regimens of Conbercept in the treatment of diabetic macular edema

Ting Meng¹, Hong - Yan Sun¹, Bin Luo¹, Jing Wang^{1,2}, Li - Yu Wang³, Ya - Li Gao¹, Li Jiang¹, Jun Wang¹, Ting - Ming Deng¹, Ai - Neng Zeng¹, Xiao - Ling Luo¹, Ming - Ming Yang¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82000768); General Program of Shenzhen Basic Research Program (Shenzhen Natural Science Foundation) (No. JCYJ20210324113808023)

¹Shenzhen People's Hospital; the Second Clinical Medical College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518003, Guangdong Province, China; ²Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou Province, China; ³Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming-Ming Yang. Shenzhen People's Hospital; the Second Clinical Medical College of Jinan University; the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518003, Guangdong Province, China. ming4622@163.com

Received:2022-04-21 Accepted:2022-12-06

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and safety of different Conbercept treatment on diabetic macular edema (DME) with 3+PRN and 5+PRN.

• **METHODS:** Retrospective case-control study. A total of 51 patients (92 eyes) with DME who were treated in our hospital during December 2019 and June 2020 were included, and they were divided into 3+PRN group with 26 cases (48 eyes) and 5+PRN group with 25 cases (44 eyes). All patients received monthly follow-up for 12mo and the changes of best-corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT), the number of intravitreal injections and the occurrence of complications were compared and observed in the two groups.

• **RESULTS:** After follow-up for 12mo, there was no difference in the average injection times between the 3+PRN group and the 5+PRN group (7.24 ± 0.91 times vs. 7.56 ± 1.04 times, $P=0.117$). The BCVA and CMT of the two groups improved at 3, 6, 9, and 12mo after treatment compared with those before treatment (all $P<0.05$), and the BCVA and CMT of the 5+PRN group were better than

those of the 3+PRN group at 6, 9, and 12mo after treatment (all $P<0.05$). During the follow-up period, no serious adverse events occurred in the two groups of patients, and the total incidence of ocular adverse events in the two groups was 27%. All adverse events were improved after symptomatic treatment.

• **CONCLUSION:** Both the 3+PRN and 5+PRN treatment strategy of Conbercept can treat DME safely and effectively, the total times of injection were comparable. However, the BCVA and CMT improved more in the 5+PRN group than that in 3+PRN group.

• **KEYWORDS:** Conbercept; diabetic macular edema (DME); pro re nata; best corrected visual acuity; central macular thickness; times of injection

Citation: Meng T, Sun HY, Luo B, et al. Safety and efficacy of different loading doses followed by pro re nata regimens of Conbercept in the treatment of diabetic macular edema. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(1):138-141

0 引言

糖尿病视网膜病变是全球工作年龄人群重要的致盲因素,随着人口老龄化的加剧,发病人数逐年增加^[1-2]。糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病视网膜病变最常见的引起视力丧失的原因^[3],可发生于糖尿病视网膜病变任何时期,对患者的视力损害影响极大,其中亚洲糖尿病视网膜病变患者病情相较全球范围内更严重^[4-5]。目前针对DME的治疗方法主要有抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗、激光及药物治疗等^[6]。大量研究证实,抗VEGF药物在DME治疗中具有明显优势^[7-14]。随机临床试验及真实世界研究均提示,使用抗VEGF药物每月1次,连续3mo起始治疗后进行按需治疗(PRN),能安全有效地治疗DME^[10-12]。根据各国治疗指南,此方案已作为治疗DME的一线治疗方案。然而,多次玻璃体腔注射、反复复查及未来对视力的担忧,无疑对患者的精神和经济承受能力均带来严峻的考验,已有多项临床试验致力于探索更大视力获益的治疗方案,目前已有最新指南强调针对DME的早期强化抗VEGF药物治疗的重要性^[5,13]。本研究回顾性对比观察了康柏西普3+PRN和5+PRN两种不同给药方案对DME治疗的疗效和安全性,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2019-12/2020-06期间于我院就诊的DME患者51例92眼纳入研究。纳入标准:(1)糖尿病诊断明确,经眼底荧光造影(FFA)、光学相干断层扫描(OCT)、超广角眼底照相眼科专科检查及负责眼底影像检查的副主任医师阅片,存在糖尿病视网膜病变典型表现,确诊为糖尿病视网膜病变,未曾接受过治疗;(2)经FFA、OCT检查确诊为DME,中心凹视网膜厚度(CMT) $>250\mu\text{m}$;(3)国际标准视力表检查矫正视力 <0.5 (小数制);(4)无青光眼及高眼压;(5)无其他视网膜疾病及影响疗效观察的其他眼病;(6)对治疗方案知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)精神疾病患者;(2)合并全身系统性疾病,未完成随访者;(3)有眼内炎症或感染者;(4)治疗前6mo内曾有全视网膜激光光凝治疗或3mo内进行黄斑格栅样激光光凝治疗者;(5)存在眼内注药治疗

禁忌证者。根据治疗方案将纳入患者分为3+PRN组(26例48眼)和5+PRN组(25例44眼)。两组患者年龄、性别构成比、治疗前最佳矫正视力(BCVA)、CMT、糖化血红蛋白(HbA1c)水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 玻璃体腔注射均在无菌层流手术室按内眼手术常规操作进行。采用30G注射针头距角膜缘3.5~4.0mm处睫状体平坦部进针,玻璃体腔注射10mg/mL康柏西普0.05mL(0.5mg)。3+PRN组采用连续3次每月注射后改用按需治疗方案;5+PRN组采用连续5次每月注射后改用按需治疗方案。再治疗标准:(1)病情恶化导致视力下降;(2)OCT检查显示存在新形成的视网膜囊样改变或视网膜下积液;(3)临床评估认为患眼需再次治疗。

1.2.2 随访观察 初始治疗后每月随访1次,随访12~18(平均15.8)mo,随访时采用治疗前相同设备和方法进行相关检查,并记录玻璃体腔注射次数。主要观察指标为BCVA和CMT,其中BCVA检查采用国际标准视力表进行,统计分析时换算为LogMAR视力;CMT检测通过OCT检查进行,以黄斑为中心进行水平和垂直扫描,扫描范围3mm \times 3mm,深度2mm,分辨率512 \times 128px。次要观察指标为随访期间眼部不良事件(术后注射部位出血、一过性眼压升高、眼部异物感、前房闪辉等)和严重不良事件(全身生命体征不稳定、白内障、视网膜出血、玻璃体积血等)发生率。

统计学分析:采用SPSS 20.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组治疗前后多次重复测量结果的比较采用重复测量数据的方差分析,若存在组间差异,则各时间点的组间差异比较采用独立样本 t 检验;若存在时间差异,则各组内的时间差异比较采用两两比较的LSD- t 检验。计数资料的组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者注药次数比较 随访12mo,3+PRN组、5+PRN组患者平均注药次数分别为 7.24 ± 0.91 、 7.56 ± 1.04 次,差异无统计学意义($t=1.206, P=0.117$)。

2.2 两组患者治疗前后BCVA比较 治疗前后两组患者BCVA比较,差异有统计学意义($F_{\text{组间}}=6.53, P_{\text{组间}}=0.03$; $F_{\text{时间}}=12.89, P_{\text{时间}}<0.05$; $F_{\text{组间}\times\text{时间}}=6.92, P_{\text{组间}\times\text{时间}}<0.05$),见表2。治疗后3、6、9、12mo,两组患者BCVA均较治疗前改善,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后6、9、12mo,5+PRN组患者BCVA均优于3+PRN组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后CMT比较 治疗前后两组患者CMT比较,具有组间差异性和时间差异性($F_{\text{组间}}=8.34, P_{\text{组间}}=0.01$; $F_{\text{时间}}=46.32, P_{\text{时间}}<0.05$; $F_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.57, P_{\text{组间}\times\text{时间}}=0.51$),见表3。治疗后3、6、9、12mo,两组患者CMT均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后6、9、12mo,5+PRN组患者CMT均低于3+PRN组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组患者不良事件发生情况 随访期间,两组患者均未发生严重不良事件,两组患者眼部不良事件总发生率为27%,见表4。所有不良事件给予对症处理后均好转。

表1 两组患者治疗前一般情况比较

组别	例数/眼数	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BCVA($\bar{x}\pm s$,LogMAR)	CMT($\bar{x}\pm s$, μm)	HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)
3+PRN组	26/48	12/14	52.47 \pm 12.50	0.78 \pm 0.49	375.24 \pm 156.32	7.78 \pm 2.10
5+PRN组	25/44	13/12	50.00 \pm 11.54	0.83 \pm 0.48	392.88 \pm 189.42	7.82 \pm 2.13
χ^2/t		0.170	0.980	0.790	0.490	0.090
P		0.680	0.164	>0.05	>0.05	0.460

表2 两组患者治疗前后 BCVA 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
3+PRN组	48	0.78 \pm 0.49	0.63 \pm 0.35	0.62 \pm 0.26	0.55 \pm 0.31	0.51 \pm 0.20
5+PRN组	44	0.83 \pm 0.48	0.62 \pm 0.39	0.54 \pm 0.19	0.45 \pm 0.21	0.43 \pm 0.21
t		0.790	0.390	1.690	1.820	1.870
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 两组患者治疗前后 CMT 比较

组别	眼数	治疗前	治疗后 3mo	治疗后 6mo	治疗后 9mo	治疗后 12mo
3+PRN组	48	375.24 \pm 156.32	310.14 \pm 110.39	307.97 \pm 91.62	292.54 \pm 74.18	275.63 \pm 69.20
5+PRN组	44	392.88 \pm 189.42	320.04 \pm 117.00	276.54 \pm 85.40	261.80 \pm 85.46	251.03 \pm 72.04
t		0.490	0.420	1.700	1.850	1.670
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表4 两组患者眼部不良事件发生情况

组别	眼数	注射部位出血	一过性眼压升高	眼部异物感	玻璃体腔气泡	前房闪辉	眼痒	合计
3+PRN组	48	6(12)	1(2)	2(4)	1(2)	1(2)	2(4)	13(27)
5+PRN组	44	5(11)	0	3(7)	1(2)	2(4)	1(2)	12(27)

3 讨论

DME 是糖尿病患者严重视力损害的主要原因,其发病机制与高血糖密切相关。近年研究发现 DME 患者细胞因子表达异常,主要有 VEGF 表达升高,为抗 VEGF 治疗 DME 提供了理论依据^[6,15]。康柏西普是一种重组融合蛋白类抗 VEGF 药物,2019 年被中国食品药品监督管理局批准用于 DME 的治疗。以康柏西普为代表的融合蛋白类抗 VEGF 药物与单抗类药物相比,结合靶点更多,且亲和力更高,并且康柏西普分子结构中的第 4 个 VEGF 受体-2 结合域可增强其与 VEGF 因子的结合率、延长其药物作用的半衰期^[16-19]。

DME 的抗 VEGF 治疗方案治疗初始通常需要连续数月玻璃体腔注射,以实现视力改善的最大化,法国 APOLLON(NCT02924311) 真实世界研究发现,经阿柏西普 5 针强化初始治疗后,视力改善 ≥ 10 个字母数及 ≥ 15 个字母数的 DME 患者比例远大于未经 5 针强化治疗的患者^[20]。由于亚洲地区的 DME 患者病情严重程度远大于其他地区,因此探索 5 针强化治疗方案对于亚洲 DME 患者具有重要意义,且《阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识(2021 年)》推荐采取 5 针强化治疗^[13]。

本研究结果显示,3+PRN 和 5+PRN 给药方案治疗 DME 均能有效改善视力,在 12mo 随访期间,两组患者注药次数相当,差异无统计学意义,说明 5+PRN 治疗方案未增加注药次数,且未出现并发症增多,未增加患者和社区的医疗负担及更多的医疗风险。治疗后 12mo,两组患者

BCVA 和 CMT 均较治疗前改善,差异均有统计学意义,说明两种治疗方案均可改善 DME 患者视力并降低 CMT,且治疗后 12mo 5+PRN 组患者 BCVA 和 CMT 均优于 3+PRN 组。与之相似,雷珠单抗的 RESTORE 和 REVEAL 研究采用 3+PRN 治疗方案,阿柏西普的 VISTA 和 VIVID 研究采用 5+PRN 治疗方案,均在治疗后 12mo 视力较基线视力的提高优于对照组(采用黄斑区视网膜激光光凝疗法)^[8,11-12,21]。本研究发现,治疗后 3mo 两组患者 BCVA 和 CMT 比较差异无统计学意义,说明在起始 3 针治疗时两种治疗方案均可显著改善患者视力和降低 CMT。但值得注意的是,治疗后 6、9、12mo 随访时,两组患者 BCVA 和 CMT 差异有统计学意义,说明 5+PRN 较 3+PRN 治疗方案治疗后 6mo 视力及黄斑区解剖学改善更好。Hao 等^[22]进行的一项关于康柏西普 5+PRN 与 3+PRN 治疗方案的研究结果亦提示 5+PRN 治疗组在 12mo 时的 BCVA 优于 3+PRN 组,在 9、12mo 时的中央视网膜厚度(CRT)亦优于 3+PRN 组。另有研究表明,早期抗 VEGF 强化治疗可为患者带来更稳定、良好的视力预后^[23]。一项主要针对亚洲人群的研究也表明,早期抗 VEGF 强化治疗的益处^[5],与既往关于比较康柏西普不同给药方案的研究结果相吻合,研究者观察到经早期强化治疗的患者视力更易保持稳定,有更小的视力波动^[14]。此外,本研究中,两组患者随访期间发生的眼部不良事件主要是注射部位结膜下出血及眼部异物感,未发生严重不良事件,所有的不良事件经对症处理后均好转。

综上所述,5+PRN 与 3+PRN 治疗方案治疗 DME 均

是安全有效的,基于本研究结果及近期指南,可考虑在传统 3+PRN 治疗方案之外,选择 5+PRN 治疗方案早期强化治疗。但本研究仍有较多不足之处,本研究为回顾性研究,且样本量较小,目前有研究证实基于 OCT 形态特征的分类对抗 VEGF 治疗的反应不同,亦会影响治疗效果^[24-25],由于样本量限制,本研究未根据 DME 分型进行分析,未来仍需前瞻性多中心随机对照试验(RCT)研究来比较两种治疗方案的安全性及有效性及不同类型 DME 对抗 VEGF 药物的反应,以求进一步指导临床诊疗。

参考文献

- 1 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414–1431
- 2 Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–1053
- 3 Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: the leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes* 2011; 2(6): 98–104
- 4 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014; 50(11): 851–865
- 5 Cheung GC, Yoon YH, Chen LJ, et al. Diabetic macular oedema: evidence-based treatment recommendations for Asian countries. *Clin Exp Ophthalmol* 2018; 46(1): 75–86
- 6 Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight* 2017; 2(14): e93751
- 7 Mitchell P, Sheidow TG, Farah ME, et al. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 Mg in treatment-naïve patients with diabetic macular edema: results from the real-world global LUMINOUS study. *PLoS One* 2020; 15(6): e0233595
- 8 Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016; 123(11): 2376–2385
- 9 Li FJ, Zhang L, Wang YL, et al. One-year outcome of conbercept therapy for diabetic macular edema. *Curr Eye Res* 2018; 43(2): 218–223
- 10 Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2399–2405
- 11 Ishibashi T, Li XX, Koh A, et al. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015; 122(7): 1402–1415

- 12 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 615–625
- 13 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国共识专家组. 阿柏西普玻璃体内注射治疗糖尿病性黄斑水肿中国专家共识(2021). *中华实验眼科杂志* 2021; 39(5): 369–375
- 14 吴乔伟, 黄珍, 闫明, 等. 康柏西普不同给药方案治疗糖尿病黄斑水肿的疗效对比. *中华眼底病杂志* 2022; 38(1): 40–48
- 15 Tapp RJ, Shaw JE, Harper CA, et al. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the Australian population. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1731–1737
- 16 Liu K, Wang HY, He W, et al. Intravitreal conbercept for diabetic macular oedema: 2-year results from a randomised controlled trial and open-label extension study. *Br J Ophthalmol* 2022; 106(10): 1436–1443
- 17 Liu SL, Wang DS, Chen F, et al. Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with Conbercept in China. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 157
- 18 Xu YP, Qu Y, Suo Y, et al. Correlation of retinal layer changes with vision gain in diabetic macular edema during conbercept treatment. *BMC Ophthalmol* 2019; 19(1): 123
- 19 Xu YL, Rong A, Xu W, et al. Comparison of 12-month therapeutic effect of conbercept and ranibizumab for diabetic macular edema: a real-life clinical practice study. *BMC Ophthalmol* 2017; 17(1): 158
- 20 Korobelnik JF, Daien V, Faure C, et al. Real-world outcomes following 12 months of intravitreal aflibercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258(3): 521–528
- 21 Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2015; 122(10): 2044–2052
- 22 Hao YL, Tao Y, Lei JY, et al. Conbercept efficacy in treating diabetic retinopathy complicated with diabetic macular oedema. *Research Square* 2022
- 23 Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment; 5-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 375–381
- 24 Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, et al. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2013; 33(4): 740–747
- 25 Vujosevic S. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities. *Am J Ophthalmol* 2017; 181: 149–155