

康柏西普不同给药方案治疗病理性近视脉络膜新生血管

郑华宾¹, 牛余舒¹, 周志², 张春侠¹

引用:郑华宾,牛余舒,周志,等. 康柏西普不同给药方案治疗病理性近视脉络膜新生血管. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 990-993.

作者单位:¹(250200)中国山东省济南市,济南明水眼科医院;
²(408599)中国重庆市,武隆区人民医院眼科

作者简介:郑华宾,毕业于天津医科大学,硕士,主治医师,研究方向:眼底病的诊断与治疗。

通讯作者:张春侠,毕业于山东大学,博士,副主任医师,眼底内科主任,研究方向:眼底病与葡萄膜炎的诊断与治疗. sdfzcx@126.com

收稿日期:2023-08-01 修回日期:2024-04-23

摘要

目的:比较康柏西普不同给药方案治疗病理性近视脉络膜新生血管(PM-CNV)的疗效。

方法:前瞻性临床研究。选取2019-01/2022-01在我院确诊为PM-CNV的患者42例42眼,根据初始治疗方案分为1+PRN组和3+PRN组,其中1+PRN组患者20例20眼初始1mo玻璃体腔注射给药1次后按需给药(PRN);3+PRN组患者22例22眼初始3mo每月玻璃体腔注射给药1次后PRN。初始治疗后随访12mo,比较两组患者最佳矫正视力(BCVA)、中心凹视网膜厚度(CMT)、CNV面积及注药次数。

结果:与治疗前相比,治疗后1、3、6、12mo,两组患者视力均改善,CMT均降低,CNV面积均减小($P<0.01$),但两组患者BCVA、CMT、CNV面积均无组间差异($P>0.05$)。1+PRN组患者平均注药次数明显少于3+PRN组[2(1,3)次 vs 3(3,4)次, $P<0.05$],但初始治疗后再注药次数多于3+PRN组[1(0,2)次 vs 0(0,1)次, $P<0.05$]。

结论:康柏西普两种方案均可安全有效治疗PM-CNV,改善BCVA,降低CMT,减小CNV面积,1+PRN治疗方案总注药次数更少,而3+PRN治疗方案再注药次数更少。

关键词:康柏西普;给药方案;病理性近视;脉络膜新生血管;光学相干断层扫描血管成像

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.29

Efficacy of different dosing regimens of Conbercept in the treatment of pathological myopic choroidal neovascularization

Zheng Huabin¹, Niu Yushu¹, Zhou Zhi², Zhang Chunxia¹

¹Jinan Mingshui Eye Hospital, Jinan 250200, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Wulong People's Hospital, Chongqing 408599, China

Correspondence to: Zhang Chunxia. Jinan Mingshui Eye Hospital, Jinan 250200, Shandong Province, China. sdfzcx@126.com

Received:2023-08-01 Accepted:2024-04-23

Abstract

• AIM: To compare the efficacy of different dosing regimens of conbercept in the treatment of pathological myopic choroidal neovascularization (CNV).

• METHODS: Prospective clinical study. Totally 42 patients (42 eyes) who were diagnosed with pathological myopic CNV in our hospital from January 2019 to January 2022 were selected in the study. According to two different initial dosing regimens, the patients were divided into 1+pro re nata (PRN) group, with 20 patients (20 eyes), and 3+PRN group with 22 patients (22 eyes). The patients in the 1+PRN group were given one intravitreal injection and then given PRN, the patients in the 3+PRN group were given intravitreal injection once a month for 3 mo and then given PRN. Followed-up for 12 mo after initial treatment, the best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), CNV area and injection times were compared between the two groups.

• RESULTS: The BCVA was improved, CMT was decreased, and CNV area was reduced at 1, 3, 6, and 12 mo after the initial treatment ($P<0.01$). However, there was no statistically significant difference in BCVA, CMT and CNV area between two groups ($P>0.05$). The average injection in the 1+PRN group was significantly less than that of the 3+PRN group [2 (1, 3) times vs 3 (3, 4) times, $P<0.05$], but the average reinjection in the 1+PRN group was more than that of the 3+PRN group [1 (0, 2) times vs 0 (0, 1) times, $P<0.05$].

• CONCLUSION: Two regimens were both safe and effective in the treatment of pathological myopic CNV by Conbercept, which can improve BCVA, decrease CMT, and reduce CNV area, with less total times of injection in the 1+PRN regimen, and less times of reinjection in the 3+PRN regimen.

• KEYWORDS: Conbercept; dosing regimens; pathological myopia; choroidal neovascularization; optical coherence tomography angiography

Citation:Zheng HB, Niu YS, Zhou Z, et al. Efficacy of different dosing regimens of Conbercept in the treatment of pathological myopic choroidal neovascularization. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(6):990-993.

0 引言

病理性近视(pathologic myopia, PM)是一种特殊的近视,表现为出现后巩膜葡萄肿或近视性眼底病变,如视网

膜萎缩、近视性黄斑劈裂、脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)等^[1]。研究表明,PM是工作人群重要的不可逆性致盲性眼病^[2]。CNV是PM患者视力障碍的常见原因,若不及时治疗,PM-CNV患者的最终视力多小于0.1,预后较差^[3]。目前,抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗已成为PM-CNV的一线治疗方案^[4]。康柏西普作为国产的融合蛋白抗VEGF药物,已被批准用于该疾病的治疗,且取得了较好的疗效^[5],但不同给药方案对该疾病的预后尚无定论。本研究对比康柏西普不同给药方案治疗PM-CNV的效果,现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

前瞻性临床研究。选取2019-01/2022-01在我院确诊的PM-CNV患者42例42眼,其中男22例,女20例;右眼19例,左眼23例;年龄28-67(平均 51.36 ± 8.02)岁。根据初始治疗方案将纳入患者分为1+PRN组和3+PRN组,其中1+PRN组患者初始1mo玻璃体腔注射给药1次后按需给药(pro renata, PRN);3+PRN组患者初始3mo每月玻璃体腔注射给药1次后PRN。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)和光学相干断层扫描血管成像(OCTA)检查确诊黄斑区有活动性CNV;(3)屈光度 > -6.0 D,眼轴 ≥ 26.5 mm;(4)随访时间12mo。排除标准:(1)非PM导致的继发性CNV;(2)既往行玻璃体腔抗VEGF药物注射、视网膜激光光凝或光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)等治疗;(3)合并其他影响视力的脉络膜视网膜病变,如糖尿病视网膜病变、视网膜动/静脉阻塞、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、葡萄膜炎等;(4)合并严重的影响视力或图像质量的白内障、角膜病等。本研究遵守《赫尔辛基宣言》,经医院伦理委员会批准,纳入患者均了解研究内容并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

纳入患者被告知玻璃体腔注射康柏西普(conbercept)的治疗目的及风险,患者自愿决定是否注药,并签署知情同意书。患眼术前3d滴左氧氟沙星滴眼液(每天4次)。玻璃体腔注射均由同一手术医师于无菌层

流手术室完成,患者取平卧位,盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉,铺无菌洞巾,碘伏消毒,经颞下角巩膜缘后3.5-4mm睫状体平坦部穿刺注射康柏西普(成都康弘生物科技有限公司,0.5mg),妥布霉素地塞米松眼膏涂眼,术毕包眼。术后继续使用左氧氟沙星滴眼液点患眼,每天4次,连用1wk。初始治疗后嘱患者每月复查,复查时发现CNV面积变大、新出现CNV或存在黄斑水肿时重复注射。

1.2.2 随访观察

初始治疗后随访12mo,比较两组患者最佳矫正视力(BCVA)、中心凹视网膜厚度(CMT)、CNV面积、注药次数及注药后不良事件发生情况。采用国际标准对数视力表行BCVA检查,结果换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力进行统计学分析。采用频域光学相干断层扫描(spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT)测量中心凹处内界膜至视网膜色素上皮下缘的视网膜厚度即CMT。采用OCTA测量CNV面积,应用3mm \times 3mm模式扫描黄斑区,自动测量CNV面积,见图1。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布则以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个时间点比较采用重复测量数据的方差分析,若差异有统计学意义,进一步组内两两比较采用LSD-*t*检验,两组间比较采用独立样本*t*检验;若不符合正态分布则以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以频数(*n*)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术前基线资料比较

两组患者性别构成比、年龄、屈光度、眼轴长度及治疗前BCVA、CMT、CNV面积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后BCVA比较

治疗前后两组患者不同时间点BCVA比较,具有时间差异性($F_{\text{时间}} = 24.419$, $P_{\text{时间}} < 0.001$),但无组间差异性($F_{\text{组间}} = 0.387$, $P_{\text{组间}} = 0.534$)和组间与时间交互效应($F_{\text{交互}} = 0.063$, $P_{\text{交互}} = 0.979$),见表2。治疗后1、3、6、12mo,两组患者BCVA逐渐好转并稳定,与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

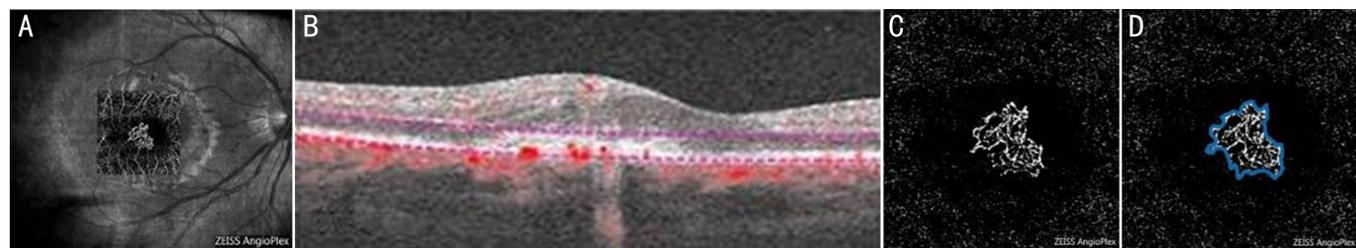


图1 CNV面积测量 A:OCTA图像;B:OCT图像;C:视网膜无血管层显示CNV;D:CNV面积。

表1 两组患者术前基线资料比较

组别	例数/ 眼数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	屈光度 ($\bar{x} \pm s$, D)	眼轴长度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	BCVA ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)	CMT ($\bar{x} \pm s$, μm)	CNV面积 ($\bar{x} \pm s$, mm^2)
1+PRN组	20/20	11/9	51.45 ± 8.32	-11.55 ± 1.49	28.15 ± 0.93	1.01 ± 0.33	316.25 ± 38.21	0.81 ± 0.16
3+PRN组	22/22	11/11	51.27 ± 7.88	-11.39 ± 1.36	28.07 ± 1.06	1.02 ± 0.31	323.18 ± 40.68	0.79 ± 0.18
t/χ^2		0.105	0.059	0.347	0.261	-0.032	-0.503	0.232
<i>P</i>		0.746	0.953	0.731	0.795	0.975	0.618	0.818

表2 两组患者治疗前后 BCVA 比较

($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo	治疗后 12 mo
1+PRN 组	20	1.01±0.33	0.62±0.21	0.52±0.22	0.50±0.21	0.51±0.18
3+PRN 组	22	1.02±0.31	0.64±0.18	0.53±0.25	0.49±0.20	0.50±0.17

表3 两组患者治疗前后 CMT 比较

($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo	治疗后 12 mo
1+PRN 组	20	316.25±38.21	258.80±39.23	244.90±28.17	254.15±29.49	243.10±21.29
3+PRN 组	22	323.18±40.68	262.68±46.66	250.55±39.91	257.73±33.42	255.18±24.09

表4 两组患者治疗前后 CNV 面积比较

($\bar{x} \pm s, \text{mm}^2$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	治疗后 3 mo	治疗后 6 mo	治疗后 12 mo
1+PRN 组	20	0.81±0.16	0.38±0.10	0.40±0.08	0.38±0.08	0.39±0.07
3+PRN 组	22	0.79±0.18	0.40±0.11	0.38±0.10	0.40±0.09	0.39±0.08

2.3 两组患者治疗前后 CMT 比较 治疗前后两组患者不同时间点 CMT 比较,具有时间差异性($F_{\text{时间}} = 44.270, P_{\text{时间}} < 0.001$),但无组间差异性($F_{\text{组间}} = 1.273, P_{\text{组间}} = 0.260$)和组间与时间交互效应($F_{\text{交互}} = 0.008, P_{\text{交互}} = 0.999$),见表3。治疗后1、3、6、12 mo,两组患者 CMT 逐渐降低并稳定,与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 两组患者治疗前后 CNV 面积比较 治疗前后两组患者不同时间点 CNV 面积比较,具有时间差异性($F_{\text{时间}} = 38.157, P_{\text{时间}} < 0.001$),但无组间差异性($F_{\text{组间}} = 0.852, P_{\text{组间}} = 0.448$)和组间与时间交互效应($F_{\text{交互}} = 0.052, P_{\text{交互}} = 0.987$),见表4。治疗后1、3、6、12 mo,两组患者 CNV 面积逐渐减小并稳定,与治疗前相比差异均有统计学意义($P < 0.001$)。

2.5 两组患者注药次数比较 随访期间,1+PRN 组和3+PRN 组患者注药次数分别为2(1,3)、3(3,4)次,差异有统计学意义($Z = -2.105, P = 0.018$),初始治疗后再注药次数分别为1(0,2)、0(0,1)次,差异有统计学意义($Z = -2.003, P = 0.024$)。

2.6 两组患者治疗后不良事件发生情况 随访期间,1+PRN 组出现结膜下出血7眼,3+PRN 组出现结膜下出血9眼,两组患者均无视网膜脱离、眼内炎、继发性白内障、继发性高血压等并发症发生。

3 讨论

目前研究认为,PM-CNV 的形成过程中,VEGF 表达上调,增加血管通透性,加重炎症反应,诱导脉络膜血管内皮细胞增生,最终形成 CNV,影响患者视力^[6]。抗 VEGF 治疗作为 PM-CNV 的一线治疗方案,具有治疗效果好、维持时间长、不良反应少等优点^[7-9]。康柏西普作为国产融合蛋白类抗 VEGF 药物,已用于 PM-CNV 的治疗^[10],但关于1+PRN 和3+PRN 治疗方案的选择,目前并无定论。本研究发现,两种给药方案均可改善视力,降低 CMT,减小 CNV 面积,初始治疗后1、3、6、12 mo 两组患者视力均较治疗前明显改善,CMT 明显降低,CNV 面积明显减小,差异均有统计学意义($P < 0.01$),但两组患者在同时间点 BCVA、CMT、CNV 面积比较差异均无统计学意义($P >$

0.05),说明两种治疗方案均可有效治疗 PM-CNV,改善患者病情。既往研究发现在治疗后12 mo 内,采用1+PRN 和3+PRN 两种抗 VEGF 治疗方案的患者视力获益无明显统计学差异^[11-12],与本研究结果相似。而陈丛等^[13]研究则发现完成初始治疗后12 mo 内两组患眼 BCVA 差异无统计学意义,但第24 mo 随访时,3+PRN 组患眼 BCVA 改善优于1+PRN 组,提示应该重视更长期的临床观察。

再注药次数指两组患者完成初始1次或3次玻璃体腔注射后,后续12 mo 内的再注射次数。本研究结果显示,随访12 mo 内,与3+PRN 组相比,1+PRN 组总注药次数更少,差异有统计学意义($P < 0.05$),但3+PRN 组再注药次数比1+PRN 组少,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。陈丛等^[13]研究发现,治疗12、24 mo,1+PRN 组比3+PRN 组有更少的总注药次数,但1+PRN 组再治疗率却更高,差异具有统计学意义,与本研究结论一致。而 Li 等^[12]研究观察雷珠单抗不同给药方案治疗 PM-CNV 的结果表明,两组患者再治疗率分别为57.6%、41.7%,再注药次数分别为1.04±0.24、0.58±0.15次,差异无统计学意义($P > 0.05$)。因此,3针的起始治疗是否更有利于抑制 PM-CNV 仍将是需进一步探讨的问题。

目前研究表明,康柏西普玻璃体腔注射安全性高,不良反应少^[14]。Nie 等^[15]研究康柏西普治疗 CNV 发现,康柏西普多次玻璃体腔注射的不良反应主要为结膜下出血和一过性眼压升高。本研究纳入患者均未出现与玻璃体腔注射或药物相关的严重的眼部及全身不良反应,亦说明该治疗的安全性较高。

本研究表明,康柏西普1+PRN 和3+PRN 两种治疗方案均可有效治疗 PM-CNV,在改善视力方面两者无明显差异,12 mo 内1+PRN 治疗方案的总注射次数更少,而3+PRN 治疗方案可降低再注药次数。但本研究纳入病例较少,观察时间较短,下一步需要进一步扩大样本量,延长观察时间,进行前瞻性多中心随机对照试验加以验证。

参考文献

[1] Ohno-Matsui K, Wu PC, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(5):5.

- [2] Xu L, Wang YX, Li YB, et al. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing. *Ophthalmology*, 2006, 113(7):1134.e1-e11.
- [3] Ueta T, Makino S, Yamamoto Y, et al. Pathologic myopia: an overview of the current understanding and interventions. *Glob Health Med*, 2020,2(3):151-155.
- [4] Toto L, Di Antonio L, Costantino O, et al. Anti-VEGF therapy in myopic CNV. *Curr Drug Targets*, 2021,22(9):1054-1063.
- [5] Wang HY, Tao MZ, Wang XX, et al. Baseline characteristics of myopic choroidal neovascularization in patients above 50years old and prognostic factors after intravitreal conbercept treatment. *Sci Rep*, 2021, 11:7337.
- [6] Bhatia D, Mehta A, DaCosta J, et al. Real-world anti-vascular endothelial growth factor therapy outcomes in myopic choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol*, 2021,15:2753-2758.
- [7] 史绪晗, 魏文斌. 病理性近视眼继发脉络膜新生血管治疗策略的研究进展. *中华眼科杂志*, 2019,55(10):791-795.
- [8] 张彩云, 黎楚岚, 毛剑波, 等. 玻璃体腔注射康柏西普与雷珠单抗治疗高度近视继发脉络膜新生血管. *国际眼科杂志*, 2022,22(6):1006-1009.
- [9] Ng DSC, Ho M, Iu LPL, et al. Safety review of anti-VEGF therapy in patients with myopic choroidal neovascularization. *Expert Opin Drug Saf*, 2022,21(1):43-54.
- [10] 任荟璇, 胥树念, 李海燕. 玻璃体腔注射康柏西普治疗高度近视黄斑脉络膜新生血管的疗效. *国际眼科杂志*, 2021, 21(6):1068-1071.
- [11] Kung YH, Wu TT, Huang YH. One-year outcome of two different initial dosing regimens of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Acta Ophthalmol*, 2014,92(8):e615-e620.
- [12] Li SS, Ding XY, Zhang JY, et al. Two different initial treatment regimens of ranibizumab in myopic choroidal neovascularization: 12-Month results from a randomized controlled study-Response. *Clin Exp Ophthalmol*, 2019,47(5):685-686.
- [13] 陈丛, 闫明, 宋艳萍. 康柏西普不同给药方式治疗病理性近视脉络膜新生血管的疗效观察. *中华眼底病杂志*, 2020,36(8):611-615.
- [14] Lu H, Yue T, Liu N, et al. Efficacy of conbercept in the treatment of choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia. *Front Med*, 2021,8:720804.
- [15] Nie X, Wang YL, Yi H, et al. Intravitreal conbercept for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia in a real-world setting in China: Intravitreal conbercept was safe and effective in treating myopic choroidal neovascularization. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1):116.