

# 真实世界下玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗眼底疾病的实效性研究

徐建锋, 杨丽君, 莫荔, 罗瑶琴, 吴艺君, 叶瑞珍, 连晓东, 蔡泽煌

基金项目: 2014 军区医学科技创新项目 (No. 14MS094); 泉州市科技创新基金 (No. 2015Z76); 2014 年度医院基金项目 (No. 2014D3005)

作者单位: (362000) 中国福建省泉州市, 解放军第一八〇医院眼科医院

作者简介: 徐建锋, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 眼底病基础及临床。

通讯作者: 徐建锋. xujf654321@sina.com

收稿日期: 2017-04-04 修回日期: 2017-08-04

## Effective study in the real-world study of intravitreal anti-VEGF drugs injection in the treatment of fundus diseases

Jian-Feng Xu, Li-Jun Yang, Li Mo, Yao-Qin Luo, Yi-Jun Wu, Rui-Zhen Ye, Xiao-Dong Lian, Ze-Huang Cai

**Foundation items:** The Military Medical Science and Technology Innovation Project in 2014 (No. 14MS094); Quanzhou City Science and Technology Innovation Fund (No. 2015Z76); The Annual Hospital Fund Projects in 2014 (No. 2014D3005)

Department of Ophthalmology, 180<sup>th</sup> Hospital of the P. L. A., Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Jian-Feng Xu. Department of Ophthalmology, 180<sup>th</sup> Hospital of the P. L. A., Quanzhou 362000, Fujian Province, China. xujf654321@sina.com

Received: 2017-04-04 Accepted: 2017-08-04

## Abstract

• **AIM:** To understand the clinic effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs injection in the treatment of fundus disease in the real-world study (RWS).

• **METHODS:** The clinical cases treated with anti-VEGF drugs in our department from September 2012 to June 2015 were enrolled in this study. Retrospective investigation was reviewed to the kinds of diseases, frequency, usage, efficacy, adverse reaction, and the effects on visual acuity, fundus and macular thickness which were treated with intravitreal anti-VEGF drugs injection.

• **RESULTS:** In 305 patients (340 eyes) treated with anti-VEGF drugs, 53 patients (60 eyes, 17.6%) were wet age-related macular degeneration (AMD), polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) 16 cases (18 eyes, 5.3%), diabetic macular edema (DME) 120 cases (134 eyes, 39.4%), branch retinal vein occlusion (BRVO) secondary

macular edema 61 cases (68 eyes, 20.0%), central retinal vein occlusion (CRVO) secondary macular edema 29 cases (32 eyes, 9.4%), idiopathic choroidal neovascularization (ICNV) 16 cases (18 eyes, 5.3%), high myopia with choroid neovascularization 4 cases (4 eyes, 1.2%), neovascular glaucoma 4 cases (4 eyes, 1.2%), retinal angiomatous proliferation (RAP) 1 cases (1 eyes, 0.2%) and optic papillary neovascularization 1 cases (1 eyes, 0.2%). The minimum age was 16 years old, and the maximum age 90 years old. There were 247 cases (275 eyes, 80.9%) were treated with intravitreal ranibizumab injection, 58 cases (65 eyes, 19.1%) intravitreal conbercept injection. The time number of all patients accepted anti-VEGF drugs treatment was 465, with an average of 1.7 times per eye. Which, the "3 + PRN" treatment method in 98 patients (109 eyes, 32.1%), "1 + PRN" treatment in 207 patients (231 eyes, 67.9%). 69 cases (77 eyes, 22.6%) were used alone to receive anti-VEGF drugs therapy, 10 cases (11 eyes, 3.2%) combined with intravitreal triamcinolone injection (TA), 35 cases (39 eyes, 11.5%) combined with vitrectomy, 26 cases (29 eyes, 8.5%) combined with photodynamic treatment (PDT), 165 cases (184 eyes, 54.1%) combined with simple laser treatment. After anti-VEGF drug treatment, majority of patients' the best corrected visual acuity (BCVA), fundus and central macular thickness (CMT) were significantly improved, compared with the pre-treatment, the difference is significant ( $P < 0.05$ ). So that anti-VEGF drugs can effectively improve visual function and ocular fundus for fundus diseases. There were no serious adverse reactions except 3 patients appearing skin redness, itching, rash, 1 patient low low-grade fever and 1 patient acute cerebral infarction during the treatment.

• **CONCLUSION:** Intravitreal anti-VEGF drugs injection can significantly improve the visual function and ocular fundus for patients with fundus diseases, but there are still some adverse events, which should be attached great importance to medical workers.

• **KEYWORDS:** anti-vascular endothelial growth factor drugs; intravitreal injection; fundus diseases; real-world

**Citation:** Xu JF, Yang LJ, Mo L, et al. Effective study in the real-world study of intravitreal anti-VEGF drugs injection in the treatment of fundus diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17(9):1734-1737

## 摘要

**目的:** 研究真实世界下玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗眼底疾病的疗效。

**方法:**选择 2012-09/2015-08 在我科应用抗 VEGF 药物的临床病例,回顾性调查抗 VEGF 药物应用的病种、频次、用法、疗效、不良反应,以及其对视力、眼底情况及黄斑中心凹厚度等指标的影响。

**结果:**选取接受抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射治疗的患者 305 例 340 眼,其中 53 例 60 眼(17.6%)为湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)、16 例 18 眼(5.3%)息肉样脉络膜血管病变(PCV)、120 例 134 眼(39.4%)为糖尿病性黄斑水肿(DME)、61 例 68 眼(20.0%)为视网膜分支静脉阻塞(BRVO)合并黄斑水肿、29 例 32 眼(9.4%)为视网膜中央静脉阻塞(CRVO)合并黄斑水肿、16 例 18 眼(5.3%)特发性脉络膜新生血管、4 例 4 眼(1.2%)高度近视伴发脉络膜新生血管、4 例 4 眼(1.2%)新生血管性青光眼、1 例 1 眼(0.2%)视网膜血管瘤样增生(RAP)和视乳头新生血管 1 例 1 眼(0.2%)。年龄为 16~90 岁。247 例 275 眼(80.9%)使用雷珠单抗注射液,58 例 65 眼(19.1%)使用康柏西普注射液。所有患者共计接受抗 VEGF 药物治疗次数为 565 次,平均为 1.7 次/眼。其中,采用“3+按需治疗(PRN)”治疗方法的有 98 例 109 眼(32.1%),“1+PRN”治疗方法的有 207 例 231 眼(67.9%)。单独使用抗 VEGF 药物 69 例 77 眼(22.6%),联合曲安奈德玻璃体腔注射 10 例 11 眼(3.2%),联合玻璃体切割手术 35 例 39 眼(11.5%),联合 PDT 治疗 26 例 29 眼(8.5%),联合单纯眼底激光治疗例 165 例 184 眼(54.1%)。经抗 VEGF 药物治疗后,绝大多数的最矫正视力(BCVA)、眼底情况和黄斑中心凹厚度(CMT)均有明显改善,与术前相比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。表明抗 VEGF 药物可以有效地改善眼底疾病的视功能和眼底情况。本组病例在应用抗 VEGF 药物治疗期间,除有 3 例出现皮肤发红、瘙痒、皮疹,1 例出现低热和 1 例出急性脑梗塞等不良事件外,其余均未发生其他严重不良反应。

**结论:**玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物能明显改善眼底疾病的视功能和眼底情况,但临床尚存在一些不良事件的发生,需引起医务工作者的高度重视。

**关键词:**抗 VEGF 药物;玻璃体腔内注射;眼底疾病;真实世界下

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.9.33

**引用:**徐建锋,杨丽君,莫荔,等.真实世界下玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗眼底疾病的实效性研究.国际眼科杂志 2017;17(9):1734-1737

## 0 引言

众所周知,抗血管内皮生长因子(VEGF)药物在湿性年龄相关性黄斑变性(AMD)治疗史上有“革命性意义”,使得 AMD 致盲比例显著降低 50%。而目前已上市的抗 VEGF 药物有贝伐单抗、雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普注射液,其中我国常用的有雷珠单抗注射液和康柏西普注射液。许多的国内外的随机对照试验(RCT)都显示了抗 VEGF 药物治疗 AMD 的有效性和安全性<sup>[1-3]</sup>。目前国内尚没有关于真实世界中抗 VEGF 药物在眼科临床应用的相关报道,那么它的结果到底如何呢?为了了解玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物在临床上治疗眼底疾病的真实情况及其疗效,我们就将近 3a 来我院在临床上使用抗 VEGF 药物的情况进行了真实世界研究(RWS),旨在分析抗

VEGF 药物在临床眼底疾病中应用的真实情况。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2012-09/2015-08 在我院接受抗 VEGF 药物(包括雷珠单抗注射液和康柏西普注射液)治疗的眼底疾病均作为入选对象。所有患者均签署知情同意书,并获得医院医学伦理委员会的同意。

**1.2 方法** 根据研究目的设计《抗 VEGF 药物临床用药情况调查表》。研究人员跟踪记录一般情况、诊断、药物用量、用法、不良反应、合并用药等。然后,对治疗的病种、治疗频次、用法、疗效、不良反应,以及治疗前后的最佳矫正视力(BCVA)、眼底情况、黄斑中心凹厚度(CRT)进行回顾性分析。

统计学分析:采用 SPSS18.0 统计软件进行处理数据。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验,以  $P<0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

纳入接受抗 VEGF 药物玻璃体腔内注射患者 305 例 340 眼,其中男 156 例 176 眼,女 149 例 164 眼,年龄为 16~90(平均 56.9 $\pm$ 10.5)岁。右眼 141 眼,左眼 129 眼,双眼 35 眼,左右眼之间无统计学意义( $P>0.05$ ,图 1)。所有患者共计接受抗 VEGF 药物治疗次数为 565 次,平均为 1.7 次/眼。

本组在抗 VEGF 药物临床治疗中所涉及的病种主要包括湿性 AMD53 例 60 眼(17.6%)、息肉样脉络膜血管病变(PCV)16 例 18 眼(5.3%)、糖尿病视网膜病变(DR)和(或)糖尿病性黄斑水肿(DME)120 例 134 眼(39.4%)、视网膜分支静脉阻塞(BRVO)合并黄斑水肿 61 例 68 眼(20.0%)、视网膜中央静脉阻塞(CRVO)合并黄斑水肿 29 例 32 眼(9.4%)、特发性脉络膜新生血管 16 例 18 眼(5.3%)。比较少见的是高度近视伴发脉络膜新生血管 4 例 4 眼(1.2%)、新生血管性青光眼 4 例 4 眼(1.2%)、视网膜血管瘤样增生(RAP)1 例 1 眼(0.2%)和视乳头新生血管 1 例 1 眼(0.2%)。其中,脉络膜新生血管性疾病约占 30%,视网膜血管性疾病约占 70%(图 2)。

本组治疗病例中 80.9%的(247 例 275 眼)使用了雷珠单抗,而使用康柏西普的为 19.1%(58 例 65 眼)。这与雷珠单抗注射液比较早的进入临床使用有关系(图 3)。其中,采用“3+按需治疗(PRN)”治疗方法的有 98 例 109 眼(32.1%),“1+PRN”治疗方法的有 207 例 231 眼(67.9%,图 4)。

对本组中抗 VEGF 药物是否联合治疗进行分析,发现单独使用抗 VEGF 药物 69 例 77 眼(22.6%),联合曲安奈德玻璃体腔注射 10 例 11 眼(3.2%),联合玻璃体切割手术 35 例 39 眼(11.5%),联合 PDT 治疗 26 例 29 眼(8.5%),联合单纯眼底激光治疗例 165 例 184 眼(54.1%,图 5)。

本组采用的是 LogMAR 的方法对抗 VEGF 治疗前后 BCVA 结果进行统计,术前为 1.29 $\pm$ 0.59,术后提高至 0.9 $\pm$ 0.49,经配对样本  $t$  检验,差异有统计学意义( $t=8.88, P<0.05$ ,图 6)。同时采用 OCT 检查对治疗前后的 CRT 进行了观察,所有术前 CRT 平均为 518 $\pm$ 153.5 $\mu$ m,而经过治疗后 CRT 的平均值降至 307 $\pm$ 137.2 $\mu$ m,经统计学分析差异有统计学意义( $t=3.87, P<0.05$ ,图 7)。

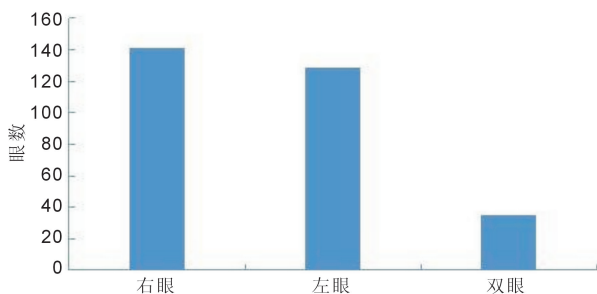


图1 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者眼别情况。

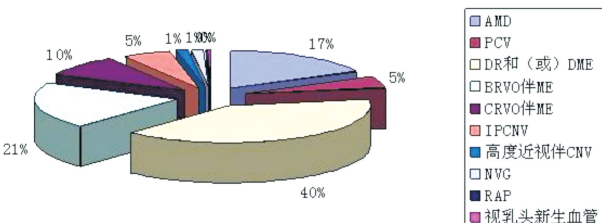


图2 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者各病种构成比情况。

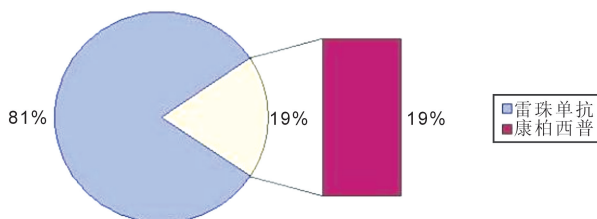


图3 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者抗 VEGF 的药物类别情况。

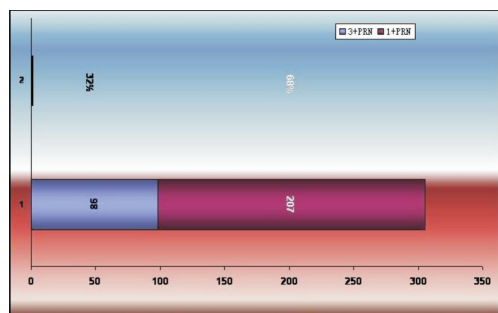


图4 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者治疗方式的情况。

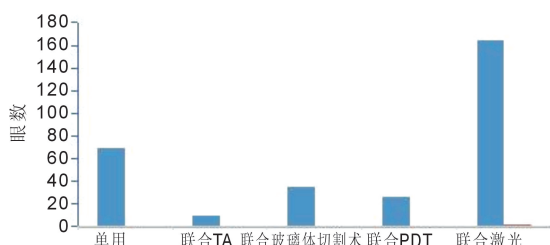


图5 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者抗 VEGF 与其它方式联合治疗情况。

在本组病例应用期间,除有3例出现皮肤发红、瘙痒、皮疹,1例出现低热和1例出现急性脑梗塞等不良事件外,其余均未发生其他严重不良反应(图8)。

### 3 讨论

假如我们把一种药物的方方面面来比作一座冰山的话,那么上市前临床研究只是让我们看到了药物的冰山一

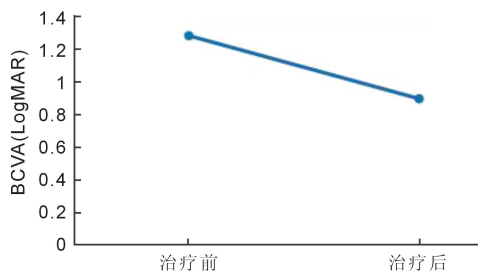


图6 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者治疗前后 BCVA 比较。

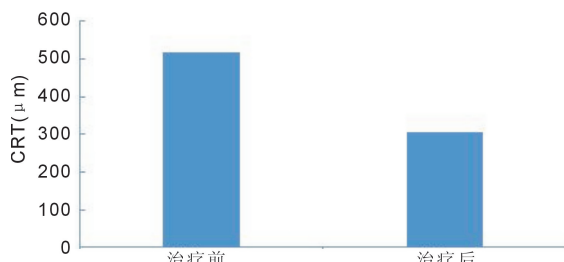


图7 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者治疗前后 CRT 比较。

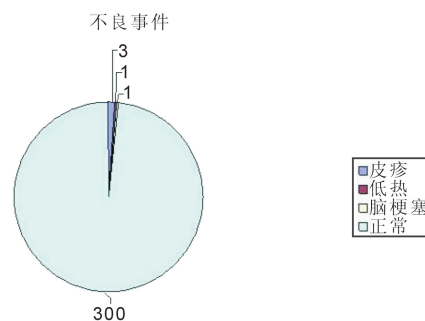


图8 接受玻璃体腔注射抗 VEGF 患者治疗期间不良反应情况。

角,比如它的大部分的药理作用、个体的药代动力学指标等。然而,药物更多方面的信息却只有在上市后的临床应用中才能获得,比如各种人群的使用情况、是否会有新的并发症,以及药物长期使用的效果如何<sup>[4]</sup>。因此,药物在上市后亟需风险评估和监测。而 RWS 就是其最主要的手段。

RWS 是起源于实用性临床试验,属于药物流行病学范畴,为效果研究,是对 RCT 的进一步补充;同时 RWS 又属于开放性的临床研究,数据来源主要基于临床登记,研究更贴近于临床实际的诊疗过程。应该来说,RWS 是与 RCT 有着密切关联的。我们都知道 RCT 是新治疗措施实施前的研究,而 RWS 则是属于新治疗措施实施后的研究,两者不是对同一个问题的平行论证,也不是替代关系,而是承上启下关系<sup>[5]</sup>。同时,我们也了解到真实世界研究并非新概念,早在 1966 年就有国外学者首先提出了这个概念<sup>[6]</sup>。直到 1993 年,这一名词才被 Kaplan 首次以论文形式发表<sup>[7-8]</sup>,并开始得到大家的重视。另外,RWS 又被称为比较效果研究或临床实效性研究,它的基本概念即是在较大的样本量(覆盖具有广泛代表性的更大受试人群)的基础上,根据的实际病情和意愿非随机的选择治疗措施,开展长期评价,并注重有意义的结局治疗,以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性。总之,用一句话来总结就是“以结局为中心的研究”<sup>[9]</sup>。

既然 RWS 是一种方法,那么它的特点又是什么呢?

总体来说,主要有以下 3 个特点<sup>[10-12]</sup>:(1)研究的实施地点及干预条件为真实的临床实践环境(即无盲法、无随机对照、无安慰剂治疗);(2)受试者的选择一般不加特别的限制条件;(3)干预措施也如临床实际,并可由根据自身感受与医师进行交流而改变干预方法。因此,它的重要性就不言而喻了。首先,它有助于管理者的科学决策:即可为医疗决策提供更准确的信息,从而实现高品质的医疗服务和成本控制<sup>[13-14]</sup>。其次,它可以解决一项新的治疗方案:可以用来判断是否有助于实现临床医生、以及医疗保险支付方认为有意义的健康结果<sup>[15]</sup>。本研究是小范围内抗 VEGF 药物临床应用的 RWS,结果显示:(1)抗 VEGF 药物不仅可应用于湿性 AMD,亦有应用于特发性脉络膜新生血管、DR、RVO、新生血管性青光眼等新生血管性眼病。究其原因,可能与上述疾病的发病机制中均有 VEGF 增高等因素相关。故以此为切入点的抗 VEGF 药物适应证研究可能是今后探索的方向之一;(2)抗 VEGF 的适应证并未完全参照说明书,且联合治疗方式较多;(3)临床实践中尽管受各方面因素影响,抗 VEGF 药物仍能明显改善眼底病的视功能,进一步提示该药治疗新生血管性眼病的疗效优势。

本研究未发现严重不良反应,可能与研究样本量严重不足(<500 例)有关。但是,仍然有 5 例出现了不同程度的不良反应,其中的 3 例出现皮肤发红、瘙痒、皮疹,分析其原因可能与术后服用甲钴胺胶囊引起的皮肤过敏有关,至于 1 例出现低热的原因可能是治疗前有轻微的上呼吸道感染相关,而出现急性脑梗塞 1 例的原因主要是由于糖尿病、血糖及血压控制欠佳,且患者在治疗前 3mo 内有过急性脑梗塞的病症。至于以上一些不合理用药因素是否会影响抗 VEGF 药物的效果和安全性,抗 VEGF 的剂量是否与临床疗效有关等一系列问题,仍需要通过大样本的 RWS 来评价。

总的来说,眼科临床实践指南告诉我们应该如何, RWS 结果则是告诉我们到底是如何做的,其效果如何<sup>[10-11]</sup>。

#### 参考文献

1 Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration; results from the gefal noninferiorty randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 120(2): 2300-2309

2 Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1388-1398

3 Li J, Zhang H, Sun P, *et al.* Bevacizumab vs Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(2): 169-173

4 Knottnerus JA, Tugwell P. Real world research. *J Clin Epidemiol* 2010; 63(10):1051-1052

5 李敏,时景璞,于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较. *中华流行病学杂志* 2012;33(3):342-345

6 Williamson TR, Barrett GV. Feasibility of measuring eye movements in real-world and simulated driving situations. *Percept Mot Skills* 1966;23(1):329-330

7 Kaplan NM, Sproul LE, Mulcahy WS. Large prospective study of ramipril in patients with hypertension. *Clin Ther* 1993;15(9):810-818

8 Kaplan NM. The care study: a post marketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. *Clin Ther* 1996;18(4):658-670

9 曹洪波,商洪才. 比较效果研究的内涵和外延及其用于中医临床评价的可行性分析. *中西医结合学报* 2012;10(4):359-374

10 Porzsoh F, Eisemann M, Habs M, *et al.* Form follows function: pragmatic controlled trials (PCTs) have to answer different questions and require different designs than randomized controlled trials (RCTs). *J Public Health* 2013;21(6):307-313

11 梁远波,吴越,郑景伟. “真实世界”研究的产生背景、概念、方法及其在眼科的应用. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2013;15(12):756-759

12 Karanicolas PJ, Montori VM, Devereaux PJ, *et al.* A new “mechanistic-practical” framework for designing and interpreting randomized trials. *J Clin Epidemiol* 2009;62(5):479-484

13 Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, *et al.* Using real world data for coverage and payment decisions: the ispo real-world data task force report. *Value Health* 2007;10(5):326-335

14 Clancy C, Eisenberg JM. Outcomes research: measuring the end results of health care. *Science* 1998;282(5387):245-246

15 Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, *et al.* Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(4):277-291