

Original Article/Original Article

# Intravitreal Bevacizumab for The Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion

Phalangthep Prapatjukit, M.D.

Mansing Ratanasukon, M.D.

## Abstract

**Objective:** To evaluate visual acuity changes, central macular thickness and safety of intravitreal bevacizumab injections in patients with macular edema due to non-ischemic and ischemic type of central retinal vein occlusion (CRVO).

**Design:** Retrospective study, off-label

**Methods:** In this study, there are 35 consecutive patients (35 eyes; 23 ischemic, 12 non-ischemic) with macular edema associated with CRVO underwent, on average, 1.2 intravitreal bevacizumab injections (1.25 mg). Ophthalmic examination included best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) and intraocular pressure (IOP) was performed at base line and at months 1, 3, 6 after injection. These patients were given additional bevacizumab if they had new episode of macular edema.

**Results:** The median age of 35 patients was 59 years (range, 36-82 years) and the mean duration of symptoms before injection was 10 months (range, 1-24 months). No adverse events were observed, including endophthalmitis, increased intraocular pressure, retinal tears or retinal detachment in any patient. 26 Patients (15 ischemic, 11 non-ischemic) completed 6-month follow-up examination. Mean BCVA improved from  $\approx 10/200$  (logMAR 1.29) at baseline to  $\approx 20/200$  (logMAR 1.03) at the 6-month follow-up ( $P < 0.05$ ). Mean  $CMT \pm SD$  decreased from  $525 \pm 205 \mu m$  at baseline to  $268 \pm 97 \mu m$  at the 6-month follow-up ( $P < 0.05$ ). In subgroup analysis, at 6-month, BCVA of non-ischemic group showed significant difference ( $P < 0.05$ ). No significant difference in BCVA of ischemic group ( $P = 0.214$ ).

**Conclusion:** Intravitreal bevacizumab used over a period of 6 months is well-tolerated and may improve BCVA and decrease in CMT in patients with macular edema associated with non-ischemic type of CRVO.

Thai J Ophthalmol 2011; July-December 25(2): 91-100.

**Keywords:** intravitreal bevacizumab, central retinal vein occlusion, macular edema

# การรักษาภาวะจุดภาพชัดบวมจากโรคเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตันด้วยการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตา



พลังเทพ ประพรตจักษกิจ, พ.บ.

แมนสิงห์ รัตนสุคนธ์, พ.บ.

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับสายตา (visual acuity, VA) และความหนาของจุดภาพชัด (central macular thickness, CMT) ภายหลังการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาในผู้ป่วยเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตัน (central retinal vein occlusion) ที่มีจุดภาพชัดบวม (macular edema) ใน รพ.สงขลานครินทร์

**วิธีวิจัย:** การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study)

**วิธีการศึกษา:** จากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 มีผู้ป่วยทั้งหมด 35 คน (35 ตา) ได้รับการฉีดยา bevacizumab 1.25 มิลลิกรัม เข้าน้ำวุ้นตา (intravitreal injection) ในผู้ป่วย CRVO ที่มี macular edema ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับสายตา, ความหนาของจุดภาพชัดและความดันลูกตา ที่ก่อนฉีดยา, 1 เดือน, 3 เดือน และ 6 เดือน หลังฉีดยา

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยอายุเฉลี่ย 58.7 ปี (ช่วงอายุ 36-82 ปี) ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มมีอาการตามัวจนถึงวันที่เริ่มฉีดยาคครั้งแรกคือ 10.5 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระดับสายตา (best-corrected visual acuity, BCVA) ก่อนฉีดยาคือ 1.29 logMAR หรือเทียบได้กับ 10/200 ETDRS chart ส่วนค่าเฉลี่ย BCVA หลังฉีดยาคือ 1, 3, และ 6 เดือน คือ 1.04, 1.05 และ 1.04 logMAR หรือเทียบได้กับ 10/200, 20/200-2 และ 20/200-2 ตามลำดับ ค่า BCVA ที่ 1, 3 และ 6 เดือน แสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับค่า BCVA ก่อนฉีดยา ไม่พบผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนใดๆ ที่สำคัญ ภายหลังการฉีดยา ส่วนผลการศึกษา ความหนาของจุดภาพชัด (CMT) ก่อนฉีดยาคือค่าเฉลี่ยคือ 525 ไมโครเมตร และหลังฉีดยา 6 เดือน คือ 268 ไมโครเมตรพบว่ามีค่าความหนาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

**สรุป:** การฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาในผู้ป่วย CRVO ที่มี macular edema ร่วมด้วย ช่วยทำให้ BCVA ดีขึ้นอย่างน้อย 6 เดือนภายหลังการฉีดยา นอกจากนั้นยังพบว่าค่า CMT ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ **จักษุเวชสาร 2554; กรกฎาคม-ธันวาคม 25(2): 91-100.**

**คำสำคัญ:** โรคเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตัน, จุดภาพชัดบวม, บีวาซิซูแมบ

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## บทนำ

โรคเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตัน (central retinal vein occlusion, CRVO) เป็นภาวะที่เกิดจากการอุดตันภายในเส้นเลือดดำหลักในบริเวณ lamina cribrosa ของขั้วประสาทตา (optic disc) หรือจุดใกล้เคียง จากการศึกษา The Beaver Dam Eye Study พบความชุก (prevalence) ของโรคนี้ประมาณ 1 ใน 1,000 คน (ร้อยละ 0.1) และอัตราการเกิดโรคใหม่ (incidence) ใน 5 ปี เท่ากับร้อยละ 0.2<sup>1</sup> นอกจากนี้พบว่าโรคเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตันแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ nonischemia และ ischemia ซึ่งการพยากรณ์โรคใน ischemia จะแย่กว่า และเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มากกว่า ชนิด nonischemia ภาวะอุดตันในโรคเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตันนี้อาจเป็นผลที่ตามมาได้จากโรคต่างๆ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ต้อหิน และ autoimmune disease เป็นต้น ผลจากการอุดตันที่เส้นเลือดดำหลักนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลายอย่าง อันได้แก่ เส้นเลือดผิดปกติที่ม่านตา (neovascularization of iris, NVI) ที่ขั้วประสาทตา (neovascularization of optic disc, NVD) หรือที่จอตา (neovascularization elsewhere, NVE) ภาวะต้อหินจากเส้นเลือดผิดปกติที่ม่านตา (neovascular glaucoma, NVG) เลือดออกในวุ้นลูกตา (vitreous hemorrhage, VH) และภาวะจุดภาพชัดบวม (macular edema)<sup>2</sup>

ภาวะจุดภาพชัดบวม ในผู้ป่วยเส้นเลือดดำหลักในตาอุดตัน เป็นภาวะที่มีผลกระทบต่อระดับสายตายเป็นอย่างมาก โดยหลังจาก 3 ปี พบว่าร้อยละ 58 ของผู้ป่วย CRVO ที่มี macular edema ร่วมด้วยจะมีระดับสายตา (visual acuity, VA) แย่กว่า 20/100 นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีการรักษาใดๆ ที่ศึกษาแล้วว่าได้ผลอย่างชัดเจน<sup>2</sup> มีเพียงการรักษาที่คาดว่าอาจเป็นประโยชน์หลายวิธี อันได้แก่ การใช้เลเซอร์แบบกริด (grid laser photocoagulation), การฉีดยา intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA), การฉีดยา intravitreal recombinant tissue plasminogen activator (IVt-PA) และการฉีดยา intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF)

ในการใช้เลเซอร์แบบกริดนั้นได้มีรายงานจากการศึกษาใน The Central Vein Occlusion Study (CVOS) พบว่าการป้องกันหรือรักษาภาวะจุดภาพชัดบวมโดยใช้เลเซอร์แบบกริดนั้นไม่มียุทธวิธี<sup>3</sup> ในการเพิ่มระดับการมองเห็น ส่วนการรักษาโดยใช้ IVTA นั้นได้มีการศึกษาในหลายประเทศ

โดยในปี ค.ศ. 2002 มีรายงานการฉีดยา IVTA ในผู้ป่วย 1 ราย ในอเมริกา และพบว่าได้ผลดี<sup>4</sup> ต่อมาจึงได้มีการศึกษามากขึ้นจากการรวบรวมรายงานผลการรักษาทั้งหมด 17 รายงาน<sup>5</sup> เกือบทั้งหมดได้ข้อสรุปว่าการฉีดยา IVTA ได้ผลดีในระยะสั้นประมาณ 6 เดือน แต่ไม่ได้ผลในระยะยาว บางรายงานได้ข้อสรุปว่าไม่ได้ผลเลย ดังนั้นการรักษาด้วย IVTA จึงยังไม่ได้ข้อสรุปว่าได้ผลระยะยาวที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังอาจมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมาได้ เช่น ต้อหินการติดเชื้อในลูกตาและต้อกระจก เป็นต้น<sup>6</sup>

สำหรับ vascular endothelial growth factor (VEGF) เป็นสาร vascular permeability factor ถูกค้นพบครั้งแรกใน ascites ของ guinea pig เมื่อปี ค.ศ. 1983 มีคุณสมบัติทำให้เกิดการรั่วซึมของเส้นเลือดและมีฤทธิ์มากกว่า histamine ถึง 50,000 เท่า<sup>7</sup> ในเวลาต่อมาได้พบว่า เป็นสารหลักที่ทำให้เกิดเส้นเลือดใหม่ในลูกตา<sup>8</sup> ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับ VEGF เป็นจำนวนมากและพบว่า VEGF เป็นสารสำคัญที่พบหลังจากการเกิด vein occlusion และยังมีบทบาทสำคัญทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรคอื่นๆ เช่น neovascular aged-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity และ corneal หรือ iris neovascularization<sup>7,9</sup> ในปัจจุบันการฉีดยา intravitreal anti-VEGF จึงมีบทบาทและคาดว่าจะเป็นการรักษาที่ได้ผลดีสำหรับภาวะต่างๆ ข้างต้น

ยา anti-VEGF ที่มีการผลิตขายในตลาดนั้นมีหลายชนิด ได้แก่ pegaptanib (Macugen<sup>®</sup>), ranibizumab (Lucentis<sup>®</sup>) และ bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) โดย ranibizumab และ bevacizumab เป็นตัวยามีการนำมาใช้ในการรักษา macular edema ใน CRVO และมีการศึกษาในระยะสั้นเป็นจำนวนมาก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 มีการศึกษาผลของ intravitreal bevacizumab ใน CRVO ที่มี macular edema ทั้งหมด 11 การศึกษา ทั้งหมดได้ข้อสรุปว่าได้ผลดีในระยะสั้น<sup>9-15</sup> แต่ในระยะยาวนั้นยังไม่มีผลชัดเจนส่วนใน ranibizumab นั้นมี 3 การศึกษาที่ได้ข้อสรุปว่าได้ผลดีในระยะสั้นเช่นกัน<sup>19</sup>

เมื่อพิจารณาเฉพาะการใช้ bevacizumab จากการศึกษาทั้งหมด 11 การศึกษา พบว่ามีการฉีดยา intravitreal bevacizumab ขนาดตั้งแต่ 1.25 mg ถึง 2.5 mg จำนวนการฉีดยาตั้งแต่ 1 ถึง 4 ครั้ง ส่วนใหญ่ฉีดยาในผู้ป่วยที่เป็น CRVO นอกจากนี้ยังมี branch retinal vein occlusion (BRVO)

และ hemiretinal vein occlusion (HRVO) เป็นส่วนน้อย ระยะการติดตามตั้งแต่ 3-12 เดือน ผลการศึกษาพบว่าได้ผลดีทั้งหมดในระยะสั้น โดยดูจากค่า VA และความหนาของจุดภาพชัด (macular thickness)<sup>9-15</sup>

ส่วนผลข้างเคียงสำคัญที่มีผลต่อตาและร่างกายจากการรักษาด้วย intravitreal bevacizumab ไม่พบว่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งจากการตรวจติดตามในการศึกษาต่างๆ และการทำ internet-based survey โดยใน internet-based survey นั้นได้ข้อมูลจาก 70 สถาบันทางการแพทย์ใน 12 ประเทศ พบว่ามีจำนวนการฉีดยา 7,113 ครั้ง ในผู้ป่วย 5,228 คน ถึงแม้ว่าอาจพบมีผลข้างเคียงต่างๆ ได้แก่ อุบัติเหตุที่เลนส์ตา (lens injury), การติดเชื้อในลูกตา (endophthalmitis), จอตาลอก (retinal detachment), การอักเสบในลูกตา (uveitis), ต้อกระจก (cataract), โรคเส้นเลือดแดงในตาอุดตัน (central retinal artery occlusion), ภาวะเลือดออกใต้ชั้นจอตา (subretinal haemorrhage), retinal pigment epithelium tears, ภาวะความดันโลหิตสูง (blood pressure elevation), transient ischemic attack, cerebrovascular accident และการเสียชีวิต แต่ไม่พบว่ามีอัตราการเกิดผลข้างเคียงใดๆ เกินร้อยละ 0.21 และได้ข้อสรุปว่าการฉีดยา intravitreal bevacizumab ในระยะสั้น (short-term effect) นั้นปลอดภัย<sup>20</sup>

ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ จึงเป็นการศึกษาผลของ intravitreal bevacizumab ในผู้ป่วยที่มีจุดภาพชัดบวม จาก CRVO ในแง่ของระดับการมองเห็น ความหนาของจุดภาพชัด และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยคนไทย

### ผู้ป่วยและวิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยใช้ยา bevacizumab 1.25 mg ฉีดเข้าหน้าวุ้นตาในผู้ป่วย CRVO ที่มี macular edema ที่ได้รับการรักษาใน รพ.สงขลานครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551

การวินิจฉัย CRVO นั้นประเมินจากอาการทางคลินิก และการตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจจอตาเป็นหลัก โดยหลักฐานที่พบทางจอตานั้นได้แก่ เส้นเลือดดำขยายและผิดปกติและมีจุดเลือดออกทั้ง 4 ด้านของจอตาบางรายอาจพบชั่วคราวบางรายร่วมด้วย ส่วนหลักฐานอื่นๆ ที่อาจพบได้เพิ่มเติมจากการตรวจตาได้แก่ ระดับสายตา (VA) ผิดปกติ

การตอบสนองต่อแสงของรูม่านตา (RAPD) ผิดปกติ โดยพบว่าผู้ป่วยทุกรายสามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจเหล่านี้

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมประกอบด้วย การตรวจความหนาของจุดภาพชัด โดยเครื่อง optical coherence tomography (OCT) เพื่อประเมินความหนาของจุดภาพชัดในภาวะจุดภาพชัดบวม หรือตรวจเส้นเลือดที่จอตาโดยการฉีดสีเข้าเส้นเลือด (fundus fluorescein angiography, FFA) เพื่อประเมินพื้นที่จอตาส่วนที่ขาดเลือด (ischemic area) แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (FFA หรือ OCT) นั้นทำในผู้ป่วยบางรายที่จำเป็นเท่านั้น ไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกราย

ผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจ VA โดย ETDRS chart, วัดความดันลูกตา (intraocular pressure, IOP) ด้วย applanation tonometry, ตรวจจอตาโดยใช้ indirect ophthalmoscope และถ่ายภาพจอตาทุกราย มีบางรายที่ได้ตรวจด้วย OCT, FFA หรือ ทั้ง 2 อย่างส่วนภาวะ macular edema นั้นประเมินได้จากการตรวจจอจอตา และการใช้เครื่อง OCT เพื่อวัดความหนาของจุดภาพชัด

### เกณฑ์คัดเข้าของการศึกษานี้คือ

- 1) ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- 2) การวินิจฉัย CRVO จะทำโดยจักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านจอตา ใน รพ.สงขลานครินทร์ โดยมีหลักฐานจากการตรวจจอตาการถ่ายภาพจอตา, FFA และ OCT
- 3) การวินิจฉัยภาวะจุดภาพชัดบวมจะต้องมีหลักฐานจากการตรวจร่างกาย หรือตรวจ OCT ยืนยัน
- 4) สาเหตุของ VA ที่ลดลงนั้นต้องเกิดจากภาวะจุดภาพชัดบวมเท่านั้น ไม่มีสาเหตุอื่นๆ ที่ปรากฏ ซึ่งทำให้ VA ลดลง
- 5) ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการฉีดยา intravitreal bevacizumab ภายในไม่เกิน 6 เดือนหลังจากมีอาการ
- 6) ผู้ป่วยได้ลงชื่อเพื่อรับการรักษาในใบยินยอมการรักษาและติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือนหลังการฉีดยา

### ส่วนเกณฑ์คัดออกของการศึกษานี้มี 5 ข้อหลัก คือ

- 1) มีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่ไม่ใช่จุดภาพชัดบวมได้แก่ เส้นเลือดผิดปกติที่รูม่านตา (NVI) ที่ชั่วคราว (NVD) หรือที่จอตา (NVE), ภาวะต้อหินจากเส้นเลือดผิดปกติที่รูม่านตา (NVG) และเลือดออกในวุ้นลูกตา (VH)

2) ผู้ป่วยมีสาเหตุอื่นปรากฏ และอาจเป็นสาเหตุให้ VA ลดลง ได้แก่ เบาหวานเข้าจอตา (diabetic retinopathy), จอตาลอก (retinal detachment) และโรคจุดภาพชัดเสื่อมในผู้สูงอายุ (age-related macular degeneration)

3) ผู้ป่วยได้รับการฉีดยา intravitreal bevacizumab ครั้งแรกหลังมีอาการเกิน 6 เดือน

4) ได้รับการฉีดยาอื่นๆ ที่ไม่ใช่ bevacizumab เข้าในน้ำวุ้นตา

5) ผู้ป่วยเคยได้รับการยิงเลเซอร์เพื่อรักษาโรคจอตาใดๆ ภายใน 3 เดือน

ผลการศึกษาลึก (primary outcome) ของการศึกษาคือการเปลี่ยนแปลงระดับการมองเห็น (VA), ส่วนผลการศึกษารอง (secondary outcome) คือการเปลี่ยนแปลงของความหนาของจุดภาพชัด (CMT) และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยค่า VA และ CMT (ที่แรกรับ, 1 เดือน และ 6 เดือน) จะถูกนำมาเปรียบเทียบโดยใช้ pair-simple t-test และนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของ VA และ CMT โดยใช้ Pearson correlation coefficient นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังทำการวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยโดยแบ่งผู้ป่วย CRVO เป็นกลุ่ม ischemia และ nonischemia แล้วนำค่า VA และ CMT ของแต่ละกลุ่มมาคำนวณตามที่ได้กล่าวข้างต้น

การแบ่งกลุ่ม ischemia และ nonischemia ใช้การอนุมานจากการตรวจพบทางคลินิกและระดับของ VA ก่อนฉีดยาเป็นหลักโดยถ้าผู้ป่วยมี VA น้อยกว่า 20/200 และตรวจพบจุดเลือดออกหรือไขมันที่จอตาปริมาณมาก (severe hemorrhage และ exudates) จะอนุมานเป็นกลุ่ม ischemia แต่ถ้า VA มากกว่า 20/200 จะอนุมานเป็นกลุ่ม nonischemia ซึ่งแม้ว่าในการศึกษา CVOS ได้แบ่งกลุ่ม nonischemia และ ischemia โดยใช้บริเวณที่ขาดเลือด (nonperfused disc area) จาก FFA เป็นหลัก แต่การศึกษานี้เป็นแบบการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ซึ่งมีผู้ป่วยทำ FFA เฉพาะในบางรายจึงไม่สามารถใช้วิธีดังกล่าวได้

### ขั้นตอนการฉีดยา

ผู้ป่วยได้รับการฉีดยา bevacizumab ปริมาณ 1.25 mg เข้าในน้ำวุ้นตาหลังการวินิจฉัยในครั้งแรกไม่เกิน 6 เดือน ในผู้ป่วยบางรายจะได้รับการฉีดซ้ำห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน ถ้าภาวะ macular edema นั้นกลับมาเป็นซ้ำหรือไม่หายไปโดยการพิจารณาจาก CMT

การฉีดยาจะกระทำในภาวะปลอดเชื้อใช้ยาระงับปวดเฉพาะที่ (topical anesthetic) ด้วย 0.5% tetracaine ในผู้ป่วยทุกรายจะทำ paracentesis ที่ช่องหน้าลูกตา (anterior chamber) 0.1 มิลลิลิตร ก่อนการฉีดต่อจากนั้นจึงฉีดยาเข้าในน้ำวุ้นตาบริเวณ superotemporal area ของ sclera ห่างจาก limbus 4 มิลลิเมตรในตาปกติ และ 3 มิลลิเมตรในตาที่เคยผ่าตัดได้รับการฝังเลนส์เทียม โดยใช้เข็มขนาด 30-gauge หลังการฉีดยาผู้ป่วยจะได้รับยาหยอดตาเพื่อหยอดตา เป็นเวลา 7 วัน

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะถูกนำมาวิเคราะห์ทั้งด้านสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และสถิติเชิงอนุมาน (inferential statistics) โดยข้อมูลพื้นฐานทั่วไป เช่น อายุ เพศ ตาข้างที่เป็นโรคหรือภาวะของตาอื่น ๆ ที่เกิดขึ้น หลังจากการวินิจฉัยจำนวนครั้งของการฉีดและภาวะแทรกซ้อนจากการฉีดยานั้นจะถูกนำมาวิเคราะห์ทางด้านสถิติเชิงพรรณนา ส่วนค่า VA และ CMT จะนำมาวิเคราะห์ทางด้านสถิติเชิงอนุมาน

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วย CRVO ทั้งหมด 35 คน (35 ตา) จากทั้งหมด 50 ตา ได้ถูกคัดเลือก โดยใน 15 ตา ที่ถูกคัดออกนั้นมีสาเหตุต่างๆ ได้แก่ มีประวัติได้รับการฉีดยา steroid เข้าในน้ำวุ้นตาจำนวน 3 ตา มีประวัติได้รับการฉีดยา bevacizumab เข้าในน้ำวุ้นตามานานมากกว่า 6 เดือน จำนวน 1 ตา มีประวัติเป็น NVG จำนวน 3 ตา และผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาน้อยกว่า 3 เดือนจำนวน 8 ตา สำหรับผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 35 คน (35 ตา) นั้นพบว่าเป็นผู้ป่วยชาย 18 คน และหญิง 17 คน อายุเฉลี่ย 58.7 ปี (ช่วงอายุ 36-82 ปี) ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มมีอาการตามัวจนถึงวันที่เริ่มฉีดยาครั้งแรกคือ 10.5 สัปดาห์ (ช่วงระยะเวลา 1-24 สัปดาห์) โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยได้รับการฉีดยา 1.2 ครั้ง (ช่วงจำนวนครั้งของการฉีด 1-2 ครั้ง) นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนได้รับการฉีดยาภายใน 6 เดือนหลังการวินิจฉัยตามเกณฑ์คัดเข้าและมีจำนวน 19 คน ที่ได้รับการฉีดยาภายใน 2 เดือนหลังมีอาการตามัว ในระหว่างการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยคนใดได้รับการยิงเลเซอร์ หรือเกิดเป็น NVG

โรคประจำตัวที่มีส่วนมากคือ ความดันโลหิตสูง 16 คน



เบาหวาน 8 คน มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ตาอีกข้างเป็น CRVO และ BRVO ตามมาโดยรายละเอียดของผู้ป่วยทั้งหมดได้แสดงในตารางที่ 1

ค่าเฉลี่ยของระดับสายตา (BCVA) ก่อนฉีดยาคือ 1.29 logMAR หรือเทียบได้กับ 10/200 ETDRS chart ส่วนค่าเฉลี่ย BCVA หลังฉีดยาที่ 1, 3, และ 6 เดือน คือ 1.04, 1.05 และ 1.04 logMAR หรือเทียบได้กับ 10/200, 20/200-2 และ 20/200-2 ตามลำดับค่า BCVA ที่ 1, 3 และ 6 เดือน แสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับค่า BCVA ก่อนฉีดยา (Figure 1)

เมื่อครบ 6 เดือนมีผู้ป่วย 6 ตา (ร้อยละ 17) ที่ BCVA ลดลง 21 ตา (ร้อยละ 60) ที่ BCVA ดีขึ้น และผู้ป่วย 8 ตา

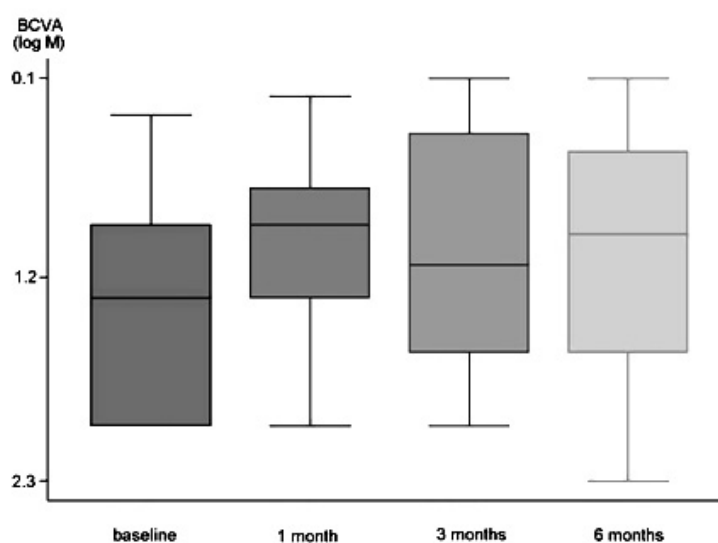
(ร้อยละ 23) ที่ BCVA ไม่เปลี่ยนแปลง

ความสัมพันธ์ระหว่าง BCVA ที่เปลี่ยนไปหลังฉีดยาที่ 6 เดือน และระยะเวลาที่มีอาการตามัวก่อนฉีดยาโดยใช้ correlation coefficient<sup>®</sup> ได้ค่า r เท่ากับ -0.25 แสดงว่าค่า BCVA หลังการฉีดยาและระยะเวลาที่มีอาการตามัวก่อนฉีดยา ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

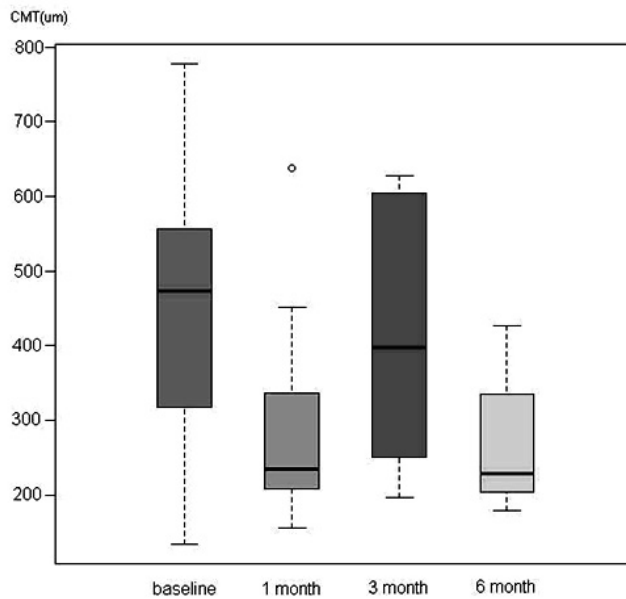
ส่วนผลการศึกษา ความหนาของจุดภาพชัด (CMT) ก่อนฉีดยาได้ค่าเฉลี่ยคือ 525 ไมโครเมตร และหลังฉีดยา 6 เดือน คือ 268 ไมโครเมตรพบที่มีความหนาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เช่นเดียวกับ BCVA ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ CMT ที่ 6 เดือน มีทั้งหมด 10 ตา จากเริ่มต้นทั้งหมด 35 ตา (ร้อยละ 28.6) (Figure 2)

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลผู้ป่วย CRVO ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 35 ตา

จำนวนตา/จำนวนผู้ป่วย	35/35
อายุ (ปี)	ค่าเฉลี่ย 58.7 (36-82 ปี)
เพศ	ชาย 18 คน (51.4%)
หญิง 17 คน (48.6%)	ระยะเวลาที่มีอาการก่อนฉีดยา (สัปดาห์)
ระยะเวลาเฉลี่ย 10.5 (1-24 สัปดาห์)	จำนวนครั้งของการฉีด (ครั้ง)
ค่าเฉลี่ย 1.2 (1-2 ครั้ง)	โรคประจำตัว
ความดันโลหิตสูง 16 คน (45.7%)	เบาหวาน 8 คน (22.8%)



**Fig.1** Box plots showing visual acuity (logMAR) at baseline, 1-, 3- and 6-month follow up;  $p < 0.05$ , pair t-test (รูปสี่เหลี่ยม)



**Fig.2** Box plots showing central macular thickness (CMT, um) at baseline, 1-, 3- and 6-month follow-up;  $p < 0.05$ , pair t-test (รูปสี่เหลี่ยม)

สำหรับการหาค่าความสัมพันธ์ระหว่าง BCVA และ CMT ก่อนฉีดยา, 1 เดือน, 3 เดือนและ 6 เดือน ไม่พบว่ามี ความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้วิธีคำนวณ ค่า correlation coefficient<sup>®</sup> ได้ค่า r เป็น -0.50, -0.22, 0.33 และ 0.35 ตามลำดับ

นอกจากนี้ในการศึกษาเพื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่ม (sub-group analysis) โดยการแบ่งผู้ป่วยทั้งหมดเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม nonischemia และ ischemia แล้วนำค่า BCVA มา วิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยจะได้ผลที่แตกต่างกัน (Figure 3)

กล่าวคือในกลุ่ม nonischemia ทั้งหมด 12 ตา ได้ผล BCVA ที่ 1, 3 และ 6 เดือน แตกต่างกับ BCVA ก่อนฉีดยา อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยที่ BCVA เฉลี่ย ก่อนฉีดยา 1, 3 และ 6 เดือนหลังฉีดยา คือ 0.99, 0.64, 0.66 และ 0.62 logMAR ตามลำดับ แต่ในกลุ่ม ischemia ทั้งหมด 23 ตา ได้ผล BCVA ที่ 6 เดือนหลังฉีดยา ไม่มีความ แตกต่างกับ BCVA ก่อนฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.21$ ) แต่ BCVA ที่ 1 และ 3 เดือนหลังฉีดยา มีความ แตกต่างกับ BCVA ก่อนฉีดยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยในกลุ่ม ischemia นี้ ค่า BCVA เฉลี่ยก่อน ฉีดยา, 1, 3 และ 6 เดือนหลังฉีดยาคือ 1.45, 1.26, 1.26 และ 1.35 logMAR ตามลำดับ

สำหรับภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดจากการฉีดยา ไม่พบว่ามีเกิดขึ้นในการศึกษานี้ เช่น การติดเชื้อในลูกตา ความดันลูกตาสุงจอตตาเป็นรูหรือจอตาลอก เป็นต้น

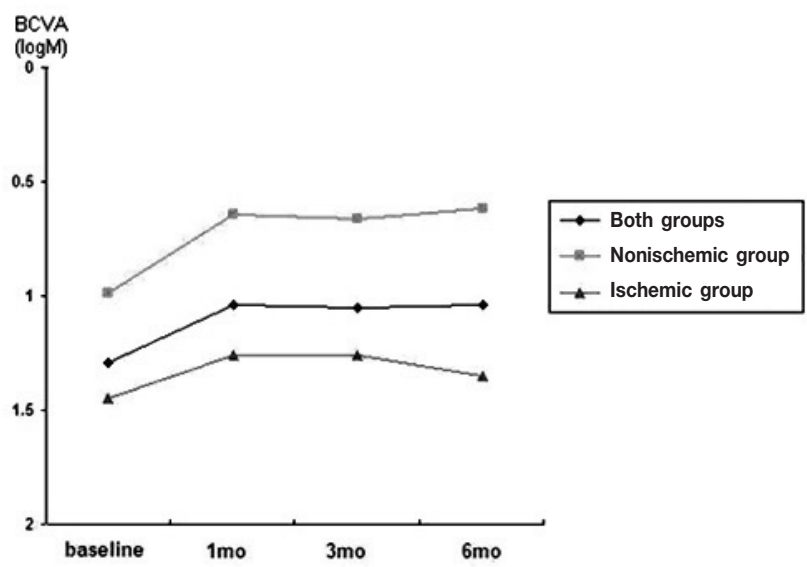
## บทวิจารณ์

จากการศึกษาที่ผ่านมาทุกๆ การศึกษาพบว่า การฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาในผู้ป่วย CRVO ที่มีภาวะจุด ภาพชัดบวมได้ผลดีในระยะสั้นและปลอดภัยเริ่มตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 Iturralde และคณะ<sup>10</sup> ได้ข้อสรุปว่า VA ดีขึ้นในผู้ป่วย 14 คน จากทั้งหมด 16 คน ภายหลังจาก 3 เดือนหลังจากการ ฉีดยา, Schall และคณะ<sup>11</sup> ได้ข้อสรุปว่า ร้อยละ 73.3 ของ ผู้ป่วย CRVO มี VA ที่ดีขึ้นอย่างน้อย 3 แถวที่ 6 เดือน หลังฉีดยา, Jaissle และคณะ<sup>12</sup> พบว่าที่ 6 เดือนร้อยละ 93 ของผู้ป่วยทั้งหมดมี VA ดีขึ้นมากกว่า 1 แถว และร้อยละ 27 ของผู้ป่วยทั้งหมดมี VA ดีขึ้นมากกว่า 4 แถวแต่จำเป็นต้องฉีดยาหลายครั้ง, Hsu และคณะ<sup>14</sup> ก็พบว่า VA ดีขึ้นเฉพาะ 1-3 เดือนแรกแต่ที่ 4 เดือน ไม่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ Priglinger และคณะ<sup>15</sup> ได้ทำการศึกษาแบบไป ช่างหน้าในผู้ป่วย CRVO ถึง 46 คน และได้พบว่าค่าเฉลี่ย ของ BCVA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 20/250 เป็น 20/80 ที่ 6 เดือนหลังฉีดยา ( $P < 0.001$ ) โดยเฉพาะกลุ่ม

nonischemia, จากการศึกษาของ Ferrara และคณะ<sup>16</sup> ได้ติดตามผู้ป่วยถึง 12 เดือนและยังพบว่า VA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ อีกมาก<sup>13,17-20</sup> ที่ได้ข้อสรุปเช่นเดียวกันโดยส่วนใหญ่ การศึกษาทั้งหมดเป็นแบบไปข้างหน้ามีเพียงบางส่วนเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง แต่ยังไม่มีการศึกษาใดเป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่ม (randomized control trial)

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย CRVO ที่มี macular edema ในภาพรวมทั้งหมดมี BCVA ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 1, 3 และ 6 เดือนหลังฉีดยา ( $p < 0.05$ ) โดยใช้การวิเคราะห์ด้วย pair t-test ซึ่งเป็น univariate analysis หรือถ้าวิเคราะห์โดยใช้ regression analysis ซึ่งเป็น multivariate analysis ก็พบว่า BCVA ที่ 1, 3 และ 6 เดือน ก็ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $p < 0.05$ ) อย่างไรก็ตามเมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะกลุ่ม (subgroup analysis) แล้วพบว่า BCVA ที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 6 เดือน ( $p < 0.05$ ) นั้นพบเฉพาะในกลุ่มที่เป็น nonischemia เท่านั้น ส่วนกลุ่ม ischemia นั้นไม่พบว่ามี BCVA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 6 เดือน

ถ้าพิจารณาจากกราฟ (Figure 3) จะเห็นได้ว่าที่ 1 เดือน BCVA ดีขึ้นในผู้ป่วยทั้งหมดแต่ที่ 3 และ 6 เดือน BCVA ในผู้ป่วยทั้งหมดและกลุ่ม nonischemia ไม่ค่อยต่างจาก 1 เดือนแรก ส่วนในกลุ่ม ischemia พบว่า BCVA ที่ 3 และ 6 เดือน กลับมีแนวโน้มที่แย่ลง แสดงว่าการฉีด bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาน่าจะได้ผลดีเฉพาะในกลุ่ม nonischemia เท่านั้น และอาจไม่ช่วยให้ BCVA ในระยะยาว (6 เดือน) ดีขึ้นในกลุ่ม ischemia แต่การสรุปเช่นนี้อาจมีข้อโต้แย้งได้ 3 ประการ ประการแรก คือ การแบ่งกลุ่มในการศึกษานี้เป็นการอนุมานจาก VA และการตรวจจอตา (fundus exam) ไม่ได้ใช้ FFA ในผู้ป่วยทุกราย เพื่อแบ่งกลุ่ม nonischemia และ ischemia โดยพิจารณาจากบริเวณขาดเลือดเหมือนใน CVOS ดังนั้นการแบ่งกลุ่มในการศึกษานี้อาจไม่ถูกต้องและไม่สามารถแยกกลุ่มย่อยได้อย่างแม่นยำ ประการที่สอง การศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม ดังนั้น BCVA ที่ดีขึ้นอาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากการดำเนินโรค (natural history) ของโรคนี้เองเนื่องจากกลุ่ม nonischemia มักจะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า ischemia อยู่แล้ว ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาโดยใช้วิธีการ



mean BCVA	baseline	1 mo	3 mo	6 mo
Both groups	1.29	1.04	1.05	1.04
Nonischemic group	0.99	0.64	0.66	0.62
Ischemic group	1.45	1.26	1.26	1.35

**Fig.3** Mean best-corrected visual acuity (BCVA) at baseline, 1-, 3- and 6-month follow-up in both groups, nonischemic group (รูปสี่เหลี่ยม)



ศึกษาทดลองแบบสุ่ม เพื่อเปรียบเทียบจะได้ผลที่น่าเชื่อถือมากกว่าส่วนประชากรสุดท้าย คือ จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษานี้ไม่ควรจะมีจำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่มากกว่านี้ รวมทั้งระยะเวลาที่ทำการเก็บข้อมูลเพียง 6 เดือน อาจจะสั้นเกินไปที่จะบอกความแตกต่างของผลการรักษาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้

สำหรับผลการศึกษา CMT ที่ 6 เดือนนั้นพบว่ามีความหนาลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ได้ทำ CMT ในการศึกษานี้มีน้อย คือได้ข้อมูลแค่ 10 ตา จากทั้งหมด 35 ตา หรือคิดเป็นร้อยละ 28.6 เท่านั้น ดังนั้นการแปลผลอาจให้ผลที่คลาดเคลื่อนและไม่สามารถแปลผลได้อย่างถูกต้องนัก

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่าง VA ที่เปลี่ยนไปหลังฉีดยาที่ 6 เดือน และระยะเวลาที่มีอาการตามัวก่อนฉีดยาไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติโดยการวิเคราะห์จาก correlation coefficient<sup>®</sup> ได้ค่า r เท่ากับ -0.25 แสดงว่าผลของการรักษาด้วยการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาในผู้ป่วย CRVO ที่มีจุดภาพชัดบวม ไม่ได้ขึ้นกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการก่อนที่จะฉีดยา ดังนั้นมีแนวโน้มว่าผู้ป่วย CRVO ที่มีจุดภาพชัดบวมมานานภายในระยะเวลา 6 เดือน ยังมีโอกาสมีการมองเห็นที่ดีขึ้นจากการฉีดยา

นอกจากนี้เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่าง VA และ CMT ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 1, 3 และ 6 เดือนจากการคำนวณได้ค่า r เป็น -0.50, -0.22, 0.33 และ 0.35 ตามลำดับ แสดงว่าความสัมพันธ์ระหว่าง VA และ CMT ไม่ได้มีทิศทางเดียวกัน แสดงว่าค่า CMT ที่ลดลง อาจไม่ได้แสดงว่า VA นั้นจะดีขึ้นเสมอไปแต่จากการศึกษานี้พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษายังมีจำนวนไม่มากนัก ดังนั้นการแปลผลอาจให้ผลที่คลาดเคลื่อนและไม่สามารถแปลผลได้อย่างถูกต้องนัก

อย่างไรก็ตามปริมาณยาที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ 1.25 mg เท่ากับปริมาณยาที่เคยมีผู้ศึกษาใช้ในโรคจอตาเสื่อม (age-related macular degeneration) แต่จริงๆแล้ว ยังไม่มีปริมาณยาที่ใช้เป็นมาตรฐานแน่นอนสำหรับการรักษา CRVO นอกจากนี้ระยะเวลาที่ฉีดซ้ำก็ยังไม่มีความชัดเจนขึ้นอยู่กับการพิจารณาของแพทย์ในการศึกษานี้จึงยังไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าปริมาณยาที่เหมาะสมและระยะเวลาที่ฉีดซ้ำควรจะเป็นอย่างไร

สำหรับผลข้างเคียงของการฉีดยาไม่พบผลข้างเคียง

หรือภาวะแทรกซ้อนใดๆ ที่สำคัญในตาจากการฉีดยาในระยะ 6 เดือน แสดงว่าการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาคอนข้างมีความปลอดภัยและไม่มีผลข้างเคียงในระยะสั้น แต่ในระยะยาวยังคงต้องศึกษาต่อไป

สุดท้ายนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นๆที่ไม่ได้ควบคุมและมีผลต่อผลของการรักษา ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาในการศึกษานี้ก็ถือว่าค่อนข้างน้อย ดังนั้นข้อสรุปในการศึกษานี้จำเป็นต้องพิสูจน์ด้วยการศึกษาแบบไปข้างหน้า และจำนวนประชากรที่มากขึ้น

## สรุปผลการศึกษา

การฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นตาในผู้ป่วย CRVO ที่มี macular edema ร่วมด้วย ช่วยทำให้ BCVA ดีขึ้นอย่างน้อย 6 เดือนภายหลังการฉีดยา นอกจากนั้นยังพบว่าค่า CMT ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่จากการศึกษาเฉพาะกลุ่ม (subgroup analysis) พบว่า มีเฉพาะกลุ่ม non-ischemia เท่านั้นที่มี BCVA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การฉีดยาไม่พบว่ามีผลแทรกซ้อนใดๆ ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วยในระยะสั้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:133-43.
2. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115:486-91.
3. The Central Vein Occlusion Study Group M report. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. *Ophthalmology* 1995;102:1425-33.
4. Greenberg PB, Martidis A, Rogers AH, Duker JS, Reichel E. Intravitreal triamcinolone acetonide for macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86:247-8.
5. Cheng KC, Wu WC, Lin CJ. Intravitreal triamcinolone acetonide for patients with macular oedema due to central retinal vein occlusion in Taiwan. *Eye* 2008;65:150-61.
6. Chu YK, Chung EJ, Kwon OW, Lee JH, Koh HJ. Objective evaluation of cataract progression associated with a high dose intravitreal triamcinolone injection. *Eye* 2008;22:895-9.
7. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005;25:111-8.

8. Okamoto N, Tobe T, Hackett S, Ozaki H, Viores M, LaRochelle W, et al. Transgenic mice w. increased expression of vascular endothelial growth factor in the retina; a new model of intraretinal and subretinal neovascularization. *Am J Pathol* 1997;151:281-91.
9. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003;9:669-76.
10. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-84.
11. Schaal KB, Höh AE, Scheuerle A, Schütt F, Dithmar S. Bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologe* 2007;104:285-9.
12. Jaissle GB, Ziemssen F, Petermeier K, Szurman P, Ladewig M, Gelissen F, et al. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Ophthalmologe* 2006;103:471-5.
13. Stahl A, Agostini H, Hansen L, Feltgen N. Bevacizumab in retinal vein occlusion-results of a prospective case series. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2007 10;245:1429-36.
14. Hsu J, Kaiser RS, Sivalingam A, Abraham P, Fineman MS, Samuel MA, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) in central retinal vein occlusion. *Retina* 2007;27:1013-9.
15. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina* 2007;27:1004-12.
16. Ferrara DC, Koizumi H, Spakle RF. Early Bevacizumab Treatment of Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;144:864-71.
17. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, Georgopoulos F, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2008;92:518-22.
18. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina* 2007;27:141-9.
19. Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, et al. Prospective Study of Intravitreal Ranibizumab as a Treatment for Decreased Visual Acuity Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol* 2008;75:122-31.
20. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007;41:614-25.