

The prospective randomized controlled clinical trial of the efficacy and safety of intravitreal Bevacizumab injection in the treatment of macular edema from central retinal vein occlusion (Bevacizumab-CRVO study)

Kanin Luangsawang, MD., Sudawadee Somboonthanakij, MD., Piriya Soomsawad, MD., Umaporn Jittawattanasarat, MD., Warapat Wongsawad, MD., Eakkachai Arayangkoon, MD., Wongsiri Taweebanjongsin, MD., Vatookarn Roongpoovapatr, MD., Siwaporn Kittiyanyanya, MD., Maytinee Sirimaharaj, MD.

Abstract

PURPOSE: To assess the efficacy and safety of intravitreal Bevacizumab (1.25 mg./0.05ml) injection compare to sham-controlled in treatment of macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO).

DESIGN: Prospective randomized controlled clinical trial.

PARTICIPANTS: Patients in Mettaphracharak (Watraikhing) Hospital who had visual deterioration due to macular edema secondary to CRVO.

INTERVENTION: Patients were randomized 1:1 to intravitreal Bevacizumab (1.25 mg./0.05 ml) injection or sham. All patients received three monthly intravitreal Bevacizumab injection or sham at the enrolled date, 4th and 8th week. Thereafter, the need for retreatment was evaluated every 6 weeks until 48 weeks using best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) measurement.

OUTCOME MEASUREMENT: Main outcome was mean change in BCVA at 48th week compare to baseline. Secondary outcomes were mean CRT change at 48th week compare to baseline, safety and complications of intravitreal Bevacizumab injection.

RESULTS: Of 21 patients (11 in Bevacizumab, 10 in sham), mean BCVA change was 20.30 letters in Bevacizumab and 13.63 letters in sham group ($P = 0.830$). Mean reduction of CRT was 415.50 μm in Bevacizumab and 305.63 μm in sham group ($P = 0.886$). No ocular or systemic adverse events from intravitreal Bevacizumab injection within 12 months of study period.

CONCLUSIONS: Treatment with intravitreal Bevacizumab injection showed improvement of BCVA and reduction of CRT in patients with macular edema secondary to CRVO, although there was not statistically significant, which likely limited from the small-sized of the study group. Further study with larger population should demonstrate this difference. **Thai J Ophthalmol 2015; January-June 29(1): 1-11.**

Key words: central retinal vein occlusion, macular edema, Bevacizumab, Avastin

No author has a financial or propriety interest in material or method mentioned

การศึกษาเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการฉีดยาบีวาซิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตาเทียบกับกลุ่มควบคุม ในการรักษาภาวะจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน



คณินท์ เหลืองสว่าง, พบ.

สุดาวดี สมบูรณ์ธนกิจ, พบ., พิริญา สุ่มสวัสดิ์, พบ., อุมารณ์ จิตตวัฒนรัตน์, พบ.,
วรภัทร วงษ์สวัสดิ์, พบ., เอกชัย อารยางกูร, พบ., วงศ์ศิริ ทวีบรรจงสิน, พบ.,
วฐกานต์ รุ่งภูวภัทร, พบ., ศิวพร กิตติญาณปัญญา, พบ., เมทินี ศิริมหาราช, พบ.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการฉีดยาบีวาซิซูแมบ (Bevacizumab 1.25mg/0.05 ml) เข้าน้ำวุ้นตาเทียบกับกลุ่มควบคุม (sham-controlled) ในการรักษาผู้ป่วยจุดภาพชัดบวม จากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน

วิธีวิจัย: การศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยมีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (prospective randomized controlled clinical trial)

ผู้เข้าร่วมวิจัย: ผู้ป่วยในโรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง) ที่มีการมองเห็นลดลงเนื่องจากจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน

วิธีการ: ผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการรักษาแบบสุ่ม 1:1 โดยกลุ่มทดลองได้รับการรักษาด้วยยาบีวาซิซูแมบ และกลุ่มควบคุมได้รับการปฏิบัติเสมือนฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตา (sham) โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการฉีดยา หรือเสมือนฉีดยาน้อย 3 ครั้งคือในวันที่เข้าร่วมวิจัย, ที่ 4 สัปดาห์ และ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นนัดตรวจติดตามทุก 6 สัปดาห์ และพิจารณาการรักษาตามความจำเป็นโดยใช้การมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นและความหนาของจุดภาพชัดเป็นเกณฑ์ รวมระยะเวลาทั้งสิ้น 48 สัปดาห์

ผลลัพธ์การศึกษา: ผลลัพธ์หลักคือการเปลี่ยนแปลงการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นที่ 48 สัปดาห์เทียบกับวันที่เริ่มเข้าร่วมวิจัย ผลลัพธ์รองคือการเปลี่ยนแปลงความหนาของจุดภาพชัด ความปลอดภัยและภาวะแทรกซ้อนของการฉีดยาบีวาซิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 21 คน (11 คนในกลุ่มทดลองและ 10 คนในกลุ่มควบคุม) ที่เวลา 48 สัปดาห์ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแวนดีซีน 20.30 ตัวอักษร ในกลุ่มทดลองรักษาด้วยยาบีวาคิซูแมบ และ ดีซีน 13.63 ตัวอักษรในกลุ่มควบคุม ($P = 0.830$) ความหนาของจุดภาพชัดลดลง 415.50 ไมโครเมตรในกลุ่มทดลองรักษาด้วยยาบีวาคิซูแมบ และลดลง 305.63 ไมโครเมตร ในกลุ่มควบคุม ($P = 0.886$) ไม่พบผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนทั้งทางตาและทางร่างกายจากการฉีดยาบีวาคิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตา

สรุป: การฉีดยาบีวาคิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตาเพื่อรักษาภาวะจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตันช่วยให้ผู้ป่วยมีการมองเห็นดีขึ้นและลดความหนาของจุดภาพชัดได้ดีแม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งน่าจะเนื่องจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อย การศึกษาต่อไปในกลุ่มทดลองที่ใหญ่ขึ้นน่าจะให้เห็นความแตกต่างนี้ได้ **จักษุเวชสาร 2015; มกราคม-มิถุนายน 29(1): 1-11.**

คำสำคัญ : หลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน, จุดภาพชัดบวม, บีวาคิซูแมบ, อวาสติน

ผู้พิมพ์ทั้งหมดไม่มีส่วนเกี่ยวข้องหรือผลประโยชน์ใดๆ กับผลิตภัณฑ์ที่ได้กล่าวอ้างถึงในงานวิจัยนี้

บทนำ

หลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน (Central Retinal Vein Occlusion, CRVO) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของภาวะความผิดปกติของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นกับจอประสาทตาในกลุ่มอายุ 60-70 ปี แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ แบบขาดเลือดรุนแรง (ischemic CRVO) ซึ่งรุนแรงกว่าและพบต้อหินแทรกซ้อนได้มากกว่า และแบบขาดเลือดไม่รุนแรง (non-ischemic CRVO)^{1,2} ในภาวะที่จอประสาทตาขาดเลือดจะมีการเพิ่มขึ้นของสาร Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)³ ในน้ำวุ้นตา ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและรั่วซึม เกิดการคั่งของของเหลวทำให้จุดภาพชัดบวมตามมา และทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดเล็กๆ ที่ผิดปกติขึ้นในจอประสาทตา ซึ่งอาจแตกออกและเกิดเลือดออกในน้ำวุ้นตาตามมาได้

ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษามาตรฐานสำหรับภาวะหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน การรักษาในปัจจุบันคือตรวจหาและรักษาปัจจัยเสี่ยง นัดตรวจติดตามดูอาการและยิงเลเซอร์ที่จอประสาทตาเมื่อเกิดหลอดเลือดงอกใหม่ที่มานตาแล้วเท่านั้น⁴ การให้ยาสเตียรอยด์ฉีดเข้าน้ำวุ้นลูกตาช่วยลดจุดภาพชัดบวมได้ดี แต่ฤทธิ์ของยาอยู่

เพียงชั่วคราว และมีภาวะแทรกซ้อนได้มาก เช่น ทำให้ความดันตาขึ้นสูง, เกิดต้อกระจก⁵ การฉีดยารานิบิซูแมบ (Ranibizumab, Lucentis®) เข้าน้ำวุ้นตา ได้ผลการรักษาที่ดีแต่มีราคาสูง⁶

ยาบีวาคิซูแมบ (Bevacizumab, Avastin®) เป็น recombinant humanized monoclonal antibodies ที่ยับยั้งทุก VEGF isoforms ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา สหรัฐอเมริกา (US-FDA) ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดแพร่กระจาย (metastatic colorectal carcinoma) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004⁷ ในวงการจักษุวิทยา มีการนำยานี้มาฉีดเข้าน้ำวุ้นลูกตาเพื่อรักษาโรคจอประสาทตาต่างๆ โดยเฉพาะภาวะจุดภาพชัดเสื่อมในผู้สูงอายุ⁸ และภาวะจุดภาพชัดบวมจากสาเหตุต่างๆ เช่น จากภาวะเบาหวาน หลอดเลือดดำที่จอประสาทตาอุดตัน มีการใช้ยานี้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005⁹ แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีของยาชนิดนี้ แม้จะเป็นการใช้นอกข้อบ่งชี้ (off labeled use) ก็ตาม คณะผู้วิจัยจึงได้จัดทำการศึกษาขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาบีวาคิซูแมบในการรักษาผู้ป่วยจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน

วิธีวิจัย

งานวิจัยนี้เคยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาแบบพหุสถาบันร่วมกับ Royal Adelaide Hospital ประเทศออสเตรเลีย แต่ได้ยกเลิกการรวบรวมข้อมูล จึงแยกออกมาเป็นงานวิจัยแบบเอกสถาบัน ณ โรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง) ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์ ศึกษาผู้ป่วยที่มีการสูญเสียการมองเห็นจากจุดภาพชัดวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน เข้ารับการรักษาแบบสุ่ม 1:1 โดยกลุ่มทดลองได้รับการรักษาด้วยยาบิวาซิซูแมบ และกลุ่มควบคุมได้รับการปฏิบัติเสมือนฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตา (sham) โดยมีเกณฑ์ ในการคัดผู้เข้าร่วมวิจัยดังตารางที่ 1 ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการซักประวัติ ตรวจตาอย่างละเอียด และบันทึกข้อมูลพื้นฐานไว้ ได้แก่ การตรวจวัดสายตาด้วย ETDRS chart ถ่ายรูปจอประสาทตา วัดความหนาของจุดภาพชัด และฉีดสีฟลูออเรสซิน (Fundus Fluorescein Angiography, FFA) ด้วย เครื่อง Heidelberg Spectralis® OCT โดยทางคณะผู้วิจัยจะสุ่มผู้ป่วยเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมภายใน 14 วันหลังการตรวจครั้งแรก ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 12 จากนั้นจะได้รับการตรวจทุก 6 สัปดาห์จนครบ 48 สัปดาห์ โดยจะตรวจวัดระดับการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่น (best corrected visual acuity, BCVA) วัดความหนาของจุดภาพชัด (central retinal thickness, CRT) ทุก 6 สัปดาห์ ถ่ายรูปจอประสาทตา และฉีดสีทุก 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดยา หรือปฏิบัติเสมือนฉีดยาเมื่อแรกเริ่มเข้าร่วมวิจัยที่ 4 สัปดาห์และที่ 8 สัปดาห์ตามลำดับ โดยการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตาลหลังจากนั้น จะขึ้นกับความจำเป็นเป็นรายๆ ไป ดังตารางที่ 2 เกณฑ์การฉีดยาซ้ำและเกณฑ์การหยุดรักษาได้ระบุไว้ในโครงร่างการวิจัยดังตารางที่ 3

การประเมินผลการรักษาในแต่ละครั้งจะทำโดย masked investigator ภายในวันนั้นหรืออย่างช้าภายใน 1 สัปดาห์ ถ้าพบหลอดเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตาที่ม่านตาหรือที่มุมช่องหน้าลูกตา ผู้ป่วยจะได้รับการยิงเลเซอร์ตามแนวทางการรักษามาตรฐาน (Central Vein Occlusion Study, CVOS)⁴ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะได้รับการตรวจสอบโดย independent investigator โดยจะ

ทำการประเมินผลการศึกษาครั้งแรกที่ 6 เดือนหลังเข้าร่วมวิจัย หากพบว่าการรักษาด้วยการฉีดยาบิวาซิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตามีประโยชน์มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างชัดเจน จะอนุญาตให้ผู้ป่วยทุกท่านรับการฉีดยาบิวาซิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตาได้ และจะยุติกลุ่มควบคุมไป

วิธีการฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตาและเสมือนฉีดยาเข้าน้ำวุ้นตา

ผู้ป่วยกลุ่มทดลองที่ได้รับการฉีดยาบิวาซิซูแมบเข้าน้ำวุ้นตาจะได้รับการฉีดยาบิวาซิซูแมบ (Avastin) 1.25 มก./0.05 มล. ภายใต้ภาวะปลอดเชื้อในห้องผ่าตัดการ โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้ หยอดยาชา และยาขยายม่านตา ทำความสะอาดรอบตาข้างที่จะฉีดด้วยเบตาดีน 10% ปูผ้าสะอาด ใส่ที่ถ่างตา วัดระยะที่จะฉีดด้วยปลายของหลอดฉีดยาขนาด 1 มล. ซึ่งเท่ากับ 3.5-4 มม. ห่างจากขอบตาดำ (limbus) ฉีดยาด้วยเข็มขนาด 30 gauge กดห้ามเลือดด้วยไม้พันสำลี หยอดยาฆ่าเชื้อ นำที่ถ่างตาออก เช็ดทำความสะอาดบริเวณรอบดวงตา ส่วนกลุ่มควบคุมที่ได้รับการปฏิบัติเสมือนฉีดยา จะได้รับการปฏิบัติตามขั้นตอนเหมือนกลุ่มทดลอง ยกเว้นช่วงฉีดยาที่จะใช้ปลายของหลอดฉีดยาขนาด 1 มล. กดเสมือนฉีดยาแทน

หลังฉีดยา กลุ่มทดลองจะได้รับยาฆ่าเชื้อหยอดตาเป็นเวลา 5 วัน ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้รับน้ำตาเทียมหยอดตาเป็นเวลา 5 วัน

วิธีการประเมินผลการศึกษา

ผลการศึกษาหลักคือการเปลี่ยนแปลงการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นที่ 48 สัปดาห์เทียบกับวันที่เริ่มเข้าร่วมวิจัย ผลการศึกษารองคือการเปลี่ยนแปลงความหนาจุดภาพชัดที่ 48 สัปดาห์ เทียบกับ วันที่เข้าร่วมวิจัย และความปลอดภัยของยาทั้งทางตาและทางร่างกายจากแบบบันทึกข้อมูลวิจัย

สถิติที่ใช้ในการวิจัย

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในครั้งนี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive analysis) และเปรียบเทียบความแตกต่าง

Table 1 Inclusion and exclusion criteria of the Bevacizumab-CRVO study

Inclusion and exclusion criteria
Inclusion criteria • Age > 18 years. • Patients presenting with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO). • BCVA of 20/40 to 20/200 in the study eye.
Exclusion criteria • Subjects that have used other investigational drug for last 30 days or 5 half-lives (whichever is longer). • Adequate renal function (glomerular filtration calculated by Cockcroft/Gault formula or measure urine creatinine clearance > or = to 50 mL/minute). • Diabetic retinopathy with clinically significant macular edema. • Retreatment in therapy assoc. severe vision loss; unstable heart disease. • Uncontrolled hypertension; pregnancy, lactation, children. • History of submacular surgery or other surgical intervention for AMD in the study eye, glaucoma filtration surgery, corneal transplant surgery. • Laser photocoagulation (juxtafoveal or extrafoveal) in the study eye within one month preceding baseline. • Extracapsular extraction of cataract with phacoemulsification within three months preceding baseline, or a history of post-operative complications within the last 12 months preceding baseline in the study eye (uveitis, cyclitis, etc.). • History of uncontrolled glaucoma in the study eye (defined as intraocular pressure $\geq$ 25 mmHg despite treatment with anti-glaucoma medication). • Aphakia with absence of the posterior capsule in the study eye. • Active intraocular inflammation (grade trace or above) in the study eye. • Any active infection involving ocular adnexa including infectious conjunctivitis, keratitis, scleritis, endophthalmitis, as well as idiopathic or autoimmune-associated uveitis in either eye. • Vitreous hemorrhage precluding evaluation of the eye or history of rhegmatogenous retinal detachment or macular hole (Stage 3 or 4) in study eye. • Presence of a retinal pigment epithelial tear involving the macula in the study eye, Subfoveal fibrosis or significant atrophy in the study eye. • Women of childbearing potential not using the contraception method(s) specified in this study (specify), as well as women who are breastfeeding. • Known sensitivity to study drug(s) or class of study drug(s) • Patients with severe medical condition(s) that in the view of the investigator prohibits participation in the study (specify as required).

Table 2 Schedule of eye examination, investigation and treatment at each visit.

Bevacizumab- CRVO Protocol Study Procedures	Baseline	Randomization (0–14 days post baseline)	4 wks	8 wks	12 wks	18 wks	24 wks	30 wks	36 wks	42 wks	48 wks
Informed consent	X										
Medical & Oph History	X										
Vital signs	X				X		X		X		X
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
IOP	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
BCVA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biomicroscopic exam	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Indirect exam		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
OCT	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
FFA	X				X		X		X		X
Bevacizumab or Sham		X	X	X	prn	prn	prn	prn	prn	prn	prn
Serious Medical Events		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

(IOP = intraocular pressure, BCVA = best corrected visual acuity, OCT = optical coherence tomography,
FFA = fundus fluorescein angiography)

Table 3 Retreatment and withheld criteria

Retreatment and Withheld criteria
Retreatment criteria: • Persisting macular edema. • An increase CRT by > 50 μm. from last assessment. • Drop in VA by 5 letters.
Withheld criteria: • The CRT is <230 μm. • Visual acuity remains stable or the patient has had 4 or more treatments and the MI believes this has produced no benefit.

ของสองกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ T-test

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 23 คน 23 ตา มีผู้ป่วย 2 คน ออกจากการศึกษา เนื่องจากมีเลือดออกในน้ำวนตาในระหว่างการวิจัย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมด 54 ปี (55.8 ± 13.1 ปีในกลุ่มทดลองบีวาชูแมบ และ 53.1 ± 13.3 ปีในกลุ่มควบคุม) ระดับการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นของผู้ป่วยทั้งหมดตั้งต้นเฉลี่ย 20.8 ตัวอักษร (ประมาณการมองเห็นเท่ากับระดับ 20/80) (17.5 ± 12.3 ตัวอักษรในกลุ่มทดลองบีวาชูแมบ และ 24.9 ± 15.8 ตัวอักษรในกลุ่มควบคุม) ความหนาของจุดภาพชัดเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดที่ตั้งต้น 695.8 ± 250.2 ไมโครเมตร (723.5 ± 306.7 ไมโครเมตรในกลุ่มทดลองบีวาชูแมบและ 657.6 ± 154.2 ไมโครเมตรในกลุ่มควบคุม) ดังตารางที่ 4

ที่ 48 สัปดาห์ การมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นดีขึ้น 20.3 ± 11.6 ตัวอักษรในกลุ่มทดลองบีวาชูแมบ และดีขึ้น 13.7 ± 12.2 ตัวอักษรในกลุ่มควบคุม ($P = 0.251$) ความหนาของจุดภาพชัดเฉลี่ยลดลง 415.5 ± 252.1 ไมโครเมตรในกลุ่มทดลองบีวาชูแมบ และกลุ่มควบคุมมีความหนาเฉลี่ยลดลง 305.6 ± 229.3 ไมโครเมตร ($P = 0.353$) ดังตารางที่ 5

เมื่อนำการเปลี่ยนแปลงของการมองเห็นที่ดีที่สุดและความหนาของจุดภาพชัดของทั้งสองกลุ่มที่แต่ละเวลาเทียบกับจุดเริ่มต้น มาเปรียบเทียบกันโดยแสดงในรูปกราฟ จะพบว่ากลุ่มทดลองบีวาชูแมบมีการเปลี่ยนแปลงที่มากกว่ากลุ่มควบคุม ทั้งในด้านการมองเห็นที่ดีที่สุด (Figure 1) และการลดลงของภาวะจุดภาพชัดบวม (Figure 2) ในทุกช่วงเวลาตลอดระยะเวลาการศึกษา 48 สัปดาห์

ในระยะเวลา 48 สัปดาห์ กลุ่มทดลองบีวาชูแมบได้รับการฉีดยาเฉลี่ย 6 เข็ม ไม่พบภาวะแทรกซ้อน ทั้งทางตาและทางร่างกาย ไม่พบภาวะติดเชื้อตามหลังการฉีดยาเข้าน้ำวนตา เมื่อติดตามต่อหลังสิ้นสุดการวิจัย พบผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายจากหลอดเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke) ในเดือนที่ 14 หลังจากเข้าร่วมวิจัย ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่

ได้รับการฉีดยาบีวาชูแมบเข้าน้ำวนตาครั้งสุดท้ายที่เวลา 8 สัปดาห์หลังเข้าร่วมวิจัย

พบภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตันคือเลือดออกในน้ำวนตา จนทำให้ต้องออกจากการศึกษาจากกลุ่มทดลองบีวาชูแมบ 2 ราย โดยพบเลือดออกในน้ำวนตาที่ 8 สัปดาห์ ส่วนผู้ป่วยอีก 21 ราย ไม่พบภาวะต้อหินจากหลอดเลือดงอกใหม่ จุดภาพชัดขาดเลือด หลอดเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตาหรือขั้วตา ไม่มีรายใดที่จำเป็นต้องรับการเลเซอร์เพื่อรักษาภาวะหลอดเลือดงอกใหม่

อภิปราย

การสูญเสียการมองเห็นในผู้ที่มีหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ จุดภาพชัดขาดเลือด เลือดออกในน้ำวนตา เกิดต้อหินจากหลอดเลือดงอกใหม่ และที่พบได้บ่อยที่สุด คือเกิดจากจุดภาพชัดบวม มีการศึกษามากมายที่เกี่ยวกับการรักษาภาวะนี้ โดยการรักษาที่ถือเป็นมาตรฐาน ในปัจจุบันมาจากการศึกษาของ CVOS⁴ ที่เปรียบเทียบการยิงเลเซอร์ที่บริเวณจุดภาพชัดกับกลุ่มควบคุม ในการรักษาจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน ศึกษาเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่าสุดท้ายแล้วการมองเห็นของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (20/200 ในกลุ่มเลเซอร์ และ 20/160 ในกลุ่มควบคุม) จึงไม่แนะนำให้ใช้เลเซอร์ในการรักษาจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน

ในระยะเวลา 10 ปีมานี้ มีการศึกษามากมายที่ใช้ยาในกลุ่ม Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ในการรักษาโรคต่างๆทางตา รวมถึงภาวะจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน เช่น Campochiaro PA et al¹ ใช้ยารานิบิซูแมบในการรักษาจุดภาพชัดบวม จากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตัน ผลการศึกษาที่ 12 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีดยารานิบิซูแมบทั้งสองกลุ่ม (ขนาดยา 0.3 มก. และ 0.5 มก.) มีการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นดีขึ้น 13.9 ตัวอักษร มีความหนาจุดภาพชัดลดลง 452.8 ไมโครเมตรในกลุ่มรานิบิซูแมบ 0.3 มก. และ 462.1 ไมโครเมตรในกลุ่มรานิบิซูแมบ 0.5 มก. เทียบกับกลุ่ม

Table 4 Patient's characteristic, best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) at baseline.

Patient Characteristics	Study group		
	Bevacizumab (n=11)	Sham (n=10)	All (n=21)
Age(yr±SD)	55.8±13.1	53.1±13.3	54.5±13.0
Sex , n (%)			
Male	6(54.5%)	5(50%)	11(52.4%)
Female	5(45.5%)	5(50%)	10(47.6%)
BCVA			
Mean±SD	17.5±12.3	24.9±15.8	20.8±14.1
Median	17.0	27.0	18.5
CRT			
Mean±SD	723.5±306.7	657.6±154.2	695.8±250.2
Median	703.0	666.5	673.0

Table 5 Change of best corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) at 48 week

	Study group		P-value
	Bevacizumab (n=11)	Sham (n=10)	
BCVA			
Mean±SD	20.3 ± 11.6	13.7 ± 12.2	0.251
95% CI for mean	12.3, 28.6	3.5, 23.8	
CRT			
Mean±SD	-415.5 ± 252.1	-305.6 ± 229.3	0.353
95% CI for mean	-595.8, -235.2	-497.3, -113.9	

ควบคุมที่มีการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังการแก้ไขด้วยแว่นตีสั้น 7.3 ตัวอักษร ($P < 0.001$ เมื่อเทียบกับรานิบูแมบทั้ง 2 กลุ่ม) และมีความหนาของจุดภาพชัดที่จอตาลดลง 427.2 ไมโครเมตร ($P > 0.40$ เมื่อเทียบกับรานิบูแมบทั้ง 2 กลุ่ม) โดยกลุ่มควบคุมนี้ สามารถรับการรักษาด้วยยารานิบูแมบได้หลังเริ่มการศึกษาไปแล้ว 6 เดือน ยังมีอีกหลายการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพที่ดีของยารานิบูแมบ แต่เนื่องจากยานี้มีราคาสูง จึงมีการนำยาบีวาซิซูแมบมาใช้ในหลายๆ การศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการใช้ยาบีวาซิซูแมบ 1.25 มก. ในการรักษาจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่จอประสาทตาอุดตันเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ากลุ่มทดลองบีวาซิซูแมบ มีการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นตีสั้น 20.3 ตัวอักษร มีความหนาของจุดภาพชัดลดลง 415.5 ไมโครเมตร ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Campochiaro PA et al¹⁰ ในขณะที่กลุ่มควบคุมในการศึกษานี้ มีการมองเห็นที่ดีที่สุด หลังแก้ไขด้วยแว่นตีสั้น 13.7 ตัวอักษร มีความหนาของจุดภาพชัดลดลง 305.6 ไมโครเมตร แต่เมื่อนำมา

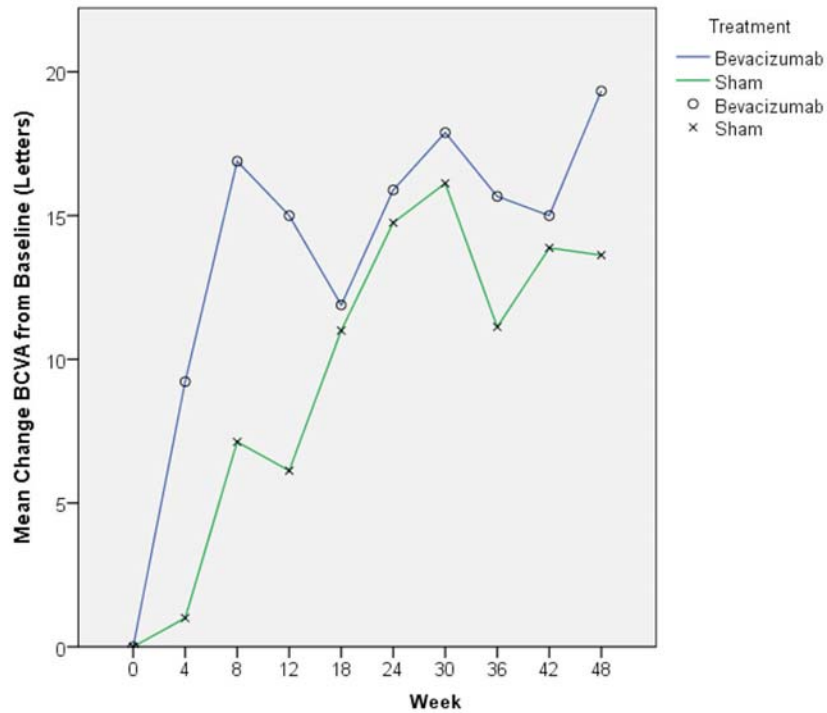


Fig 1 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่นจนถึงเวลา 48 สัปดาห์ ของกลุ่มทดลอง bevacizumab เทียบกับกลุ่มควบคุม โดยแต่ละจุดของกราฟแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของ การมองเห็นที่เวลานั้นเทียบกับจุดเริ่มต้น

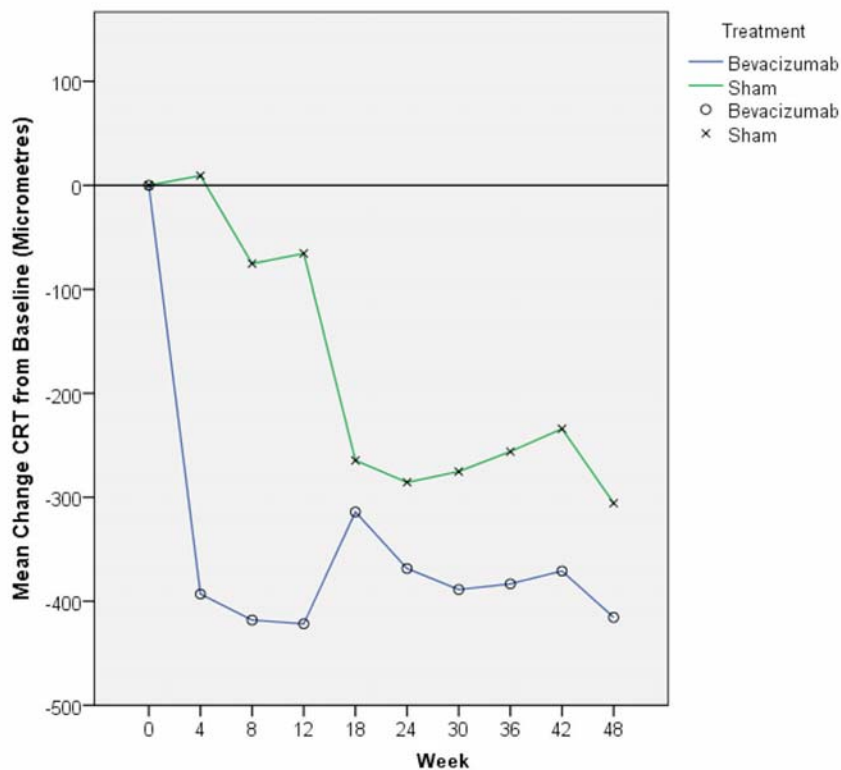


Fig 2 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงความหนาของจุดรับภาพจนถึงเวลา 48 สัปดาห์ของกลุ่มทดลอง bevacizumab เทียบกับกลุ่มควบคุม โดยแต่ละจุดของกราฟแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงความหนาจุดรับภาพที่เวลานั้น เทียบกับความหนาจุดรับภาพที่เวลาเริ่มต้น

คำนวณเปรียบเทียบทางสถิติ พบว่าทั้งการเปลี่ยนแปลงการมองเห็นและความหนาจุดภาพชัดในทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ประชากรในกลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่มมีจำนวนน้อยเกินกว่าจะทำให้เห็นความแตกต่าง และทำให้เกิดการกระจายประชากรไม่เท่าเทียมกันคือ กลุ่มทดลองบิวาชิซูแมบมีค่าตั้งต้น ทั้งการมองเห็นที่ดีที่สุดหลังแก้ไขด้วยแว่น และความหนาจุดภาพชัดที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (ตารางที่ 1) ซึ่งหากทำการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น ก็น่าจะทำให้เห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดลองได้

ในงานวิจัยครั้งนี้ไม่มีรายงานผลข้างเคียงของยาบิวาชิซูแมบทั้งทางตาและทางร่างกายในการรักษาผู้ป่วยจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่ที่จอประสาทตาอุดตัน มีผู้ป่วย 1 รายที่อยู่ในกลุ่มทดลองบิวาชิซูแมบเสียชีวิตที่ 14 เดือนหลังจากเข้าร่วมวิจัยจากหลอดเลือดสมองตีบ ซึ่งไม่สามารถบอกได้ว่าเกี่ยวข้องกับ การฉีดยาบิวาชิซูแมบหรือไม่ เพราะอุบัติการณ์การเกิดน้อย จำนวนประชากรในงานวิจัยน้อย และผู้ป่วยได้รับการฉีดยาบิวาชิซูแมบเข้าในน้ำวุ้นตาครั้งสุดท้ายตั้งแต่ที่เวลา 8 สัปดาห์หลังเข้าร่วมวิจัย ร่วมกับตัวผู้ป่วยเองมีปัจจัยหลายอย่างทางร่างกายที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาเรื่องการใช้อยาบิวาชิซูแมบในการรักษาผู้ป่วยจอประสาทตาเสื่อม¹¹ ที่พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มบิวาชิซูแมบมีแนวโน้มการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางร่างกายมากกว่ากลุ่มรานิบูแมบ แม้จะไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากจะมีการใช้อยาบิวาชิซูแมบ ในการรักษาผู้ป่วยจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดดำใหญ่ที่จอประสาทตาอุดตัน ควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนกับระบบหลอดเลือดและหัวใจด้วย เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูงหรือโรคหัวใจร่วมด้วย

หากเปรียบเทียบงานวิจัยครั้งนี้กับงานวิจัยของ Cam-

pochiaro PA et al¹⁰ จะพบว่าการใช้ยาบิวาชิซูแมบ มีผลทำให้การมองเห็นดีขึ้นและลดความหนาจุดภาพชัดบวมได้ดี ไม่แตกต่างจากการใช้ยารานิบูแมบ และมีความปลอดภัย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทั้งทางตาและร่างกาย

สรุป

การศึกษานี้ต้องการเปรียบเทียบผลของการรักษาจุดภาพชัดบวมจากหลอดเลือดใหญ่ที่จอประสาทตาอุดตันโดยการใช้ยาบิวาชิซูแมบ 1.25 มก. ฉีดเข้าในน้ำวุ้นตาเทียบกับกลุ่มควบคุม เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มทดลองบิวาชิซูแมบมีการมองเห็นดีขึ้น 20.3 ตัวอักษร และมีความหนาจุดภาพชัดลดลง 415.5 ไมโครเมตร ซึ่งดีกว่ากลุ่มควบคุมที่มีการมองเห็นดีขึ้น 13.7 ตัวอักษร และมีความหนาจุดภาพชัดลดลง 305.6 ไมโครเมตร แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งน่าจะเนื่องมาจากกลุ่มประชากรมีจำนวนน้อยเกินกว่าจะทำให้เห็นความแตกต่างได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาบิวาชิซูแมบฉีดเข้าในน้ำวุ้นตามีความปลอดภัย ไม่พบภาวะแทรกซ้อนทั้งทางตาและร่างกาย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้อนุมัติทุนสนับสนุนการวิจัย และขอขอบพระคุณคุณวันทนา นรินทร์ไพ พยาบาลเวชปฏิบัติด้านจักษุ คุณเบญจมาศ รอดแผ้วพาล พยาบาล ปฏิบัติการชั้นสูง (APN) ด้านผู้สูงอายุ คุณนิพนธ์ ยอดมณีและคุณศิริวรรณ โชวันดี เจ้าหน้าที่เครื่องมือพิเศษ ทางจักษุ ตลอดจนพยาบาล และเจ้าหน้าที่ทั้งหมดในแผนกผู้ป่วยนอกและห้องเครื่องมือพิเศษทางจักษุ โรงพยาบาลเมตตาประชารักษ์ (วัดไร่ขิง) ซึ่งไม่อาจจะนำมากล่าวได้ทั้งหมด ที่ได้ให้ความอนุเคราะห์งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

References

1. Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. [published erratum appears in Arch Ophthalmol 1997 Oct;115(10):1275]. Arch Ophthalmol. 1997 Apr. 115(4):486-91.
2. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1983 May. 90(5):458-74.
3. L.P. Aiello, R.L. Avery, P.G. Arrigg, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders N Engl J Med, 331 (1994), pp. 1480-1487
4. The Central Vein Occlusion Study Group: A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: the CVOS Group N Report, Ophthalmology 102:1434-44, 1995.
5. SCORE Study Research Group A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5 Arch Ophthalmol, 127 (2009), pp. 1101-14.
6. D.M. Brown, P.A. Campochiaro, R.P. Singh, CRUISE Investigators, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study Ophthalmology, 117 (2010), pp. 1124-1133
7. Avastin full Prescribing Information-Genentech (PDF). Gene.com. 2011
8. 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;119:1388-98.
9. Rosenfeld PJ, Mosfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2005;36:331-5.
10. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. Ophthalmology. 2011.
11. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration The CATT Research Group N Engl J Med 2011;364:1897-908.