

# การฉีดยา Bevacizumab (Avastin) เข้าน้ำวุ้นลูกตาเพื่อเป็นการรักษาร่วมก่อนทำการผ่าตัดรักษาผู้ป่วยเบาหวานเข้าจอประสาทตา

ชัยรัตน์ เสาวพฤทธิ์, พ.บ.\*

อัจฉรา อัมพรพฤฒิ, พ.บ.\*

จิรวุฒิ ลิ้มวัฒนายิ่งยง, พ.บ.\*

**บทคัดย่อ**      **วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา bevacizumab ในการลดโอกาสเกิดเลือดออกระหว่างทำผ่าตัดในผู้ป่วยเบาหวานเข้าจอประสาทตาระยะ Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) ที่ได้รับการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตา ก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตา (pars plana vitrectomy)

**วิธีการศึกษา** : การศึกษาแบบ pilot, non-comparative study ในผู้ป่วย PDR ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2548 - สิงหาคม 2549 ที่โรงพยาบาลราชวิถี ทุกคนจะได้รับการฉีดยา bevacizumab ปริมาณ 1000 ไมโครกรัมใน 0.04 มิลลิลิตร เข้าน้ำวุ้นลูกตาก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตา 1-4 สัปดาห์ แล้วประเมินการมีเลือดออกในระหว่างการทำผ่าตัด และหลังผ่าตัด ระยะเวลาการทำผ่าตัด ตลอดจนผลการผ่าตัดและภาวะแทรกซ้อนจากการฉีดยา ติดตามที่ระยะเวลา 1-10 เดือน

**ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยทั้งหมด 28 คน จำนวน 30 ตา ได้รับการฉีดยา bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตาก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตา พบว่าเริ่มมีการฝ่อของเส้นเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตา ตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรกหลังจากฉีดยาและเกิดขึ้นสมบูรณ์ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 1 สัปดาห์ ในระหว่างการทำผ่าตัดพบว่าเลือดออกน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญ มีการใช้จี้ระงับเลือดออกระหว่างผ่าตัดเพียง 4 ครั้ง จากการทำผ่าตัดทั้งหมด 30 ตา ระยะเวลาทำผ่าตัดเร็วขึ้น ผลการผ่าตัดดีทุกคน ไม่พบผลข้างเคียงจากการฉีดยา

**สรุป** : การฉีดยา bevacizumab ก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตา เป็นการรักษาร่วมที่ได้ผลดี และทำให้ประสบความสำเร็จในการทำผ่าตัดรักษาและช่วยลดการสูญเสียการมองเห็นในผู้ป่วย PDR **จักษุเวชสาร 2549 ; มกราคม-มิถุนายน 20(1) : 21-26.**

**คำสำคัญ** : bevacizumab, proliferative diabetic retinopathy, pars plana vitrectomy, ranibizumab, anti-VEGF

---

\*หน่วยจอประสาทตาและน้ำวุ้นลูกตา, กลุ่มงานจักษุ, โรงพยาบาลราชวิถี, กรุงเทพมหานคร

## บทนำ

เบาหวานเข้าจอตา (diabetic retinopathy) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และยังคงเป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้ผู้ป่วยสูญเสียการมองเห็นในประเทศที่กำลังพัฒนา ผู้ป่วยที่มีเบาหวานเข้าจอตา ในระยะ proliferative diabetic retinopathy (PDR) มักจะมาด้วยอาการตามัวจากการมีเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา (vitreous hemorrhage) หรือมีพังผืดในลูกตา (tractional retinal detachment ; TRD) ทำให้การรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์ทำได้ยากและไม่เพียงพอ ตลอดจนการผ่าตัดทำยากขึ้น ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าสาร vascular endothelial growth factor หรือ VEGF เป็นสารที่มีความสำคัญในกระบวนการเกิดพยาธิสภาพในโรค diabetic retinopathy และโรค age-related macular degeneration (AMD)<sup>1,2</sup> การศึกษาค้นคว้าในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่ยาซึ่งยับยั้งการเกิดพยาธิสภาพของโรคโดยเฉพาะยาในกลุ่ม anti-VEGF ซึ่งจากการศึกษาพบว่าออกฤทธิ์ทำให้เกิดการฝ่อของเส้นเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตาและม่านตา นอกจากนี้ยังช่วยลดการรั่วของเส้นเลือดเป็นผลให้จอประสาทตายุบวม (anti-permeability)<sup>3,4</sup> ยาในกลุ่ม anti-VEGF ที่เป็นที่รู้จักกันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันได้แก่ pegaptanib, ranibizumab และ bevacizumab

pegaptanib (Macugen, Eyetech) เป็น VEGF aptamer จับกับ VEGF165 isoform ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาปี 2005 ในการรักษาผู้ป่วย AMD ทุกชนิดและอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย diabetic macular edema<sup>5,6</sup> มีการรายงานขั้นต้นว่าได้ผลในการลด macular edema และมีการ regression ของ neovascularization ร่วมด้วย ส่วน ranibizumab (Lucentis, Genentech) เป็น recombinant, humanized monoclonal anti-VEGF antibody fragment จับกับ VEGF ทุก isoform เช่นเดียวกับ bevacizumab

ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาปี 2006 ในการรักษาผู้ป่วย AMD ทุกชนิดเช่นกัน ranibizumab ถือเป็นกรณีค้นพบครั้งแรกที่มีรายงานว่าผู้ป่วยมีการมองเห็นดีขึ้น มีการศึกษาเป็น pilot study ในผู้ป่วย diabetic macular edema พบว่ามี retinal thickness น้อยลงและผู้ป่วยมีการมองเห็นดีขึ้น<sup>7</sup> anti-VEGF ตัวสุดท้ายคือ bevacizumab (Avastin, Genentech) เป็น full length, humanized monoclonal anti-VEGF antibody bevacizumab เป็นยา anti-VEGF ตัวแรกที่ได้รับ การอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะสุดท้าย และเริ่มมีการทดลองใช้ในการรักษามะเร็งอื่น ๆ ด้วยเช่นมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม<sup>7</sup> เป็นต้น ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่า bevacizumab ถือเป็นยานอกข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย AMD<sup>8,9</sup> นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาหลายแห่งที่ให้ผลตรงกันว่าได้ผลดีในการรักษาผู้ป่วย macular edema ใน central หรือ branch retinal vein vascular occlusion หลังจากติดตามการรักษาด้วย optical coherence tomography (OCT) และ fluorescein angiography (FA)<sup>10</sup> และได้เริ่มมีการใช้รักษาในผู้ป่วย diabetic retinopathy กันมากขึ้น มีรายงานว่าได้ผลดีในการลดการเกิดเส้นเลือดงอกใหม่ที่ตา, เลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา, จอประสาทตาบวมจากเบาหวานเข้าจอประสาทตาและมีการฉีดก่อนการทำผ่าตัดจอประสาทตา<sup>11</sup>

## วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ pilot, non-comparative study ในผู้ป่วย severe PDR ที่มีหรือไม่มี TRD หรือ vitreous hemorrhage ร่วมด้วย ผู้ป่วยทุกคนไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและทุกคนมีข้อบ่งชี้ในการทำผ่าตัดจอประสาทตา (pars plana vitrectomy) ผู้ป่วยจะได้รับการ

## การฉีดยา Bevacizumab (Avastin) เข้าในวุ้นลูกตาเพื่อเป็นการรักษาร่วมก่อนทำการผ่าตัด รักษาผู้ป่วยเบาหวานเข้าจอประสาทตา

ฉีดยา bevacizumab ปริมาณ 1000 ไมโครกรัมใน 0.04 มิลลิลิตร เข้าในวุ้นลูกตาก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตา 1-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นประเมินการมีเลือดออกที่จอประสาทตาระหว่างการทำผ่าตัด (intraoperative bleeding), การใช้จี้ระงับเลือดออกระหว่างการทำผ่าตัด (intraocular diathermy), ระยะเวลาการทำผ่าตัด การมีเลือดออกในวุ้นลูกตาหลังการผ่าตัด (postoperative vitreous hemorrhage), ภาวะวิภาคของจอประสาทตา (anatomical reattachment) และผลข้างเคียงจากการฉีดยาโดยติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1-10 เดือน

### ผลการศึกษา

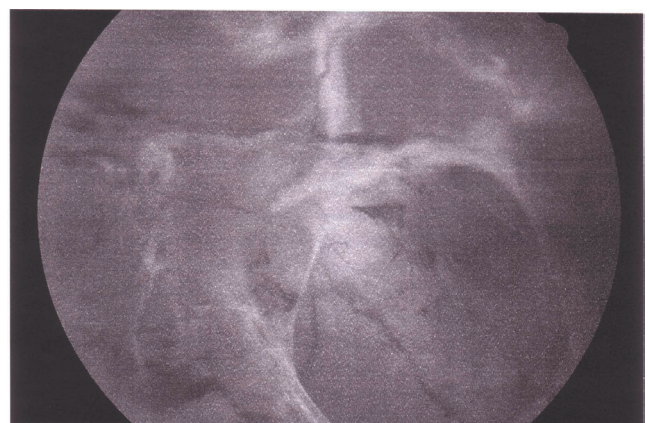
มีผู้ป่วยทั้งหมด 28 คน คิดเป็นจำนวน 30 ตา (ตารางที่ 1) ได้รับการฉีด bevacizumab เข้าในวุ้น

ลูกตา พบว่าเริ่มมีการฝ่อของเส้นเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตาที่ระยะเวลา เพียง 24 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา และมีการฝ่ออย่างสมบูรณ์ระยะเวลา เฉลี่ย 1 สัปดาห์ ร่วมกับมีการรั่วของเส้นเลือดลดลงของการตรวจด้วย FA ทุกคนได้รับการผ่าตัดจอประสาทตาและยิงเลเซอร์ระหว่างการทำผ่าตัด (pars plana vitrectomy, membrane peeling, endolaser) ระหว่างการผ่าตัดพบว่า มีการเลือดออกน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทำให้การผ่าตัดทำได้สะดวก ง่ายและเร็วขึ้น มีการใช้จี้ระงับเลือดออกเพียง 4 ครั้ง จากการทำผ่าตัดทั้งหมด 30 ตา ระยะเวลาทำผ่าตัด 48-96 นาที (เฉลี่ย 59.6 นาที) และในวันที่ 1 หลังการทำผ่าตัด ไม่มีผู้ป่วยมีเลือดออกในวุ้นลูกตาเลย ติดตามการรักษาที่ระยะเวลา 1-10 เดือน (เฉลี่ย 5.6 เดือน) พบว่า จอประสาทตาติดหมดทุกคน (retinal attachment) และไม่พบมีเลือดออกซ้ำในวุ้นลูกตา (รูปที่ 1-5) นอกจากนี้ไม่พบผลข้างเคียงจากการฉีดยาเช่น ความดันลูกตาสุง, ม่านตาอักเสบ หรือลูกตาดิดเขี้ยว รวมทั้งระบบอื่น เช่น ความดันโลหิตสูง เป็นต้น

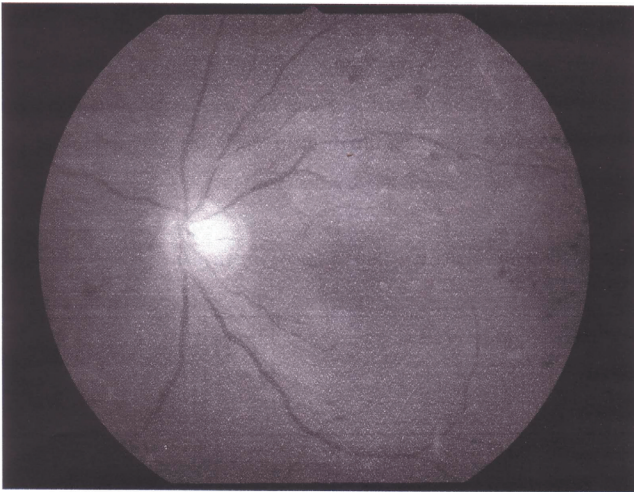
**Table 1** Patient data and results

<b>Sex male : female</b>	<b>11 : 17 (total 28 pts)</b>
Age	24-72 yrs. (mean 42.5)
Pre-operative VA	5/200-HM
Post-operative VA	20/30-FC
Duration of NV* regression	24 hours- 3 weeks (mean 1 weeks)
Intraocular diathermy	4 times in 30 eyes (mean 0.13 times/eye)
Post-operative vitreous hemorrhage in day 1	0/30 eyes
Retinal reattachment (mean follow-up 5.6 mo.)	all attachment 30/30 eyes
Late vitreous hemorrhage (mean follow-up 5.6 mo.)	0/30 eyes

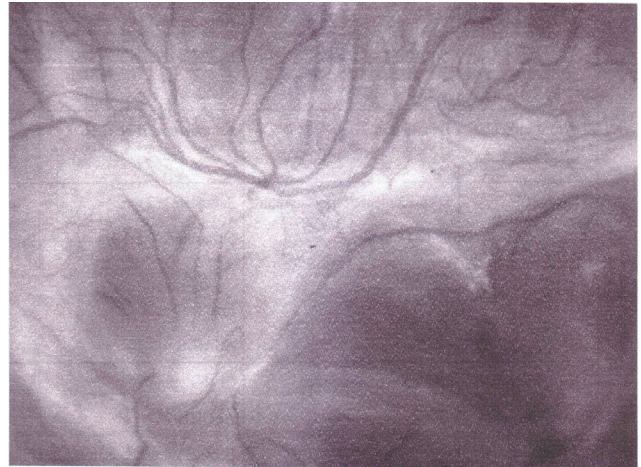
\* neovascularization of disc and elsewhere



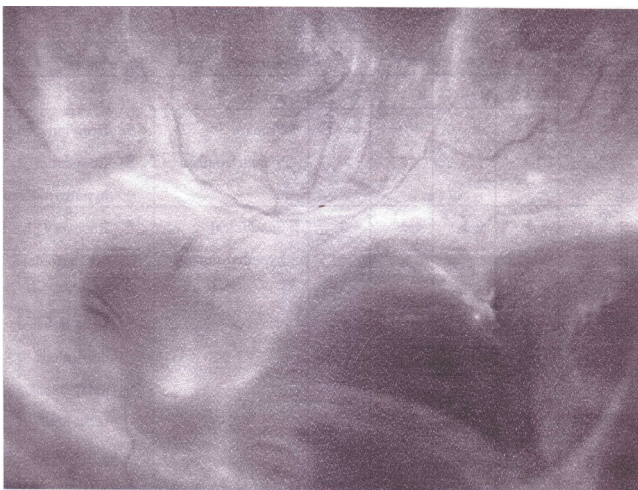
**Fig. 1** Pre-operative intravitreal injection of Avastin (ภาพสีท้ายเล่ม)



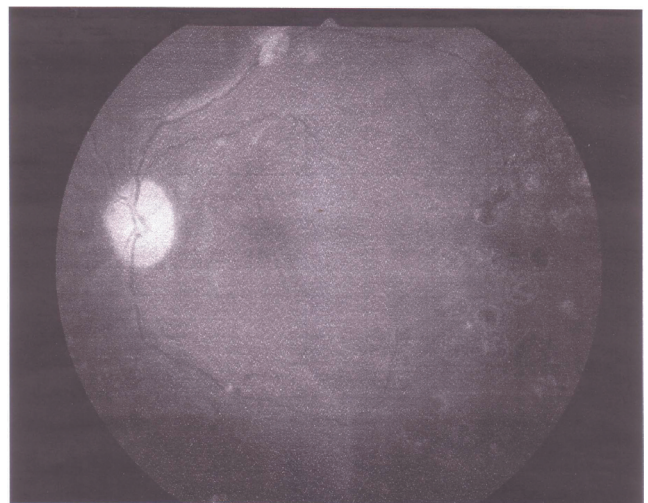
**Fig. 2** Post operative in the same patient in figure 1 at 1 week (ภาพสีท้ายเล่ม)



**Fig. 3** Pre-operative intravitreal injection of bevacizumab (ภาพสีท้ายเล่ม)



**Fig. 4** Post intravitreal injection of bevacizumab at 1 week ; the same patient in figure 3 (ภาพสีท้ายเล่ม)



**Fig. 5** Post-operative at 1 week ; the same patient in figure 3-4 (ภาพสีท้ายเล่ม)

### บทวิจารณ์

จากการรายงานของ Diabetic Retinopathy Study การรักษาผู้ป่วย PDR ด้วยการยิงเลเซอร์ (panretinal photocoagulation) ได้ผลดีและช่วยลดการสูญเสียการมองเห็น<sup>12</sup> แต่ก็เกิดผลข้างเคียงจากการยิงเลเซอร์เช่น การสูญเสียลานสายตาข้าง การสูญเสียการมองเห็น

เห็นตอนกลางคืน หรือการกระตุ้นให้เกิด macular edema เร็วขึ้นได้ และในผู้ป่วยที่มี vitreous hemorrhage หรือ ต้อกระจก ไม่สามารถยิงเลเซอร์ได้เพียงพอในการทำให้เกิดการฝ่อของเส้นเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตาได้ ตลอดจนผู้ป่วยที่มาด้วย neovascular glaucoma มีเลือดออกหน้าช่องลูกตา ร่วมกับกระจกตาบวม เช่นกัน ดังนั้น

## การฉีดยา Bevacizumab (Avastin) เข้าในวุ้นลูกตาเพื่อเป็นการรักษาร่วมก่อนทำการผ่าตัด รักษาผู้ป่วยเบาหวานเข้าจอประสาทตา

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องการการรักษาแนวใหม่หรือการรักษา  
ร่วม จากแนวทางการรักษาเดิมที่มีอยู่ในปัจจุบัน<sup>12,13</sup>  
การใช้ยา anti-VEGF นอกข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย  
diabetic retinopathy เป็นการรักษาร่วมอีกวิธีหนึ่งเนื่อง  
จากทำให้เกิดการการฝ่อของเส้นเลือดงอกใหม่ที่จอ  
ประสาทตาอย่างรวดเร็ว แต่ก็มีข้อจำกัดในเรื่องของ  
ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ซึ่งอาจจะต้องมีการฉีดยาซ้ำ ส่วน  
ในกลุ่มที่ต้องทำการผ่าตัดจอประสาทตา การฝ่อของ  
เส้นเลือดงอกใหม่ที่จอประสาทตาหลังจากฉีดยา anti-  
VEGF ทำให้การผ่าตัดได้ผลดีขึ้น

### บทสรุป

จากการศึกษาพบว่า การฉีดยา bevacizumab  
ก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตา 1-4 สัปดาห์ ทำให้  
ระยะเวลาผ่าตัดเร็วขึ้น เนื่องจากเลือดออกกระหว่าง  
การทำผ่าตัดน้อยลง ลดการเพิ่มความดันลูกตาเนื่อง  
จากมีความจำเป็นในการยกขวดน้ำสูงขึ้นในขณะที่มี  
เลือดออกน้อยลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี retinovascular  
perfusion ไม่ค่อยดี นอกจากนี้ยังช่วยลดการเกิดเลือด  
ออกในวุ้นลูกตาหลังการทำผ่าตัดด้วย และที่สำคัญ  
ทำให้การผ่าตัดประสบความสำเร็จมากขึ้น ช่วยลดการ  
สูญเสียการมองเห็นในผู้ป่วย PDR ได้ ดังนั้น การฉีดยา  
bevacizumab ก่อนทำการผ่าตัดจอประสาทตาเป็น  
การรักษาร่วมที่ได้ผลดีในการรักษาผู้ป่วย PDR

### เอกสารอ้างอิง

1. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor : basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004 ; 25 : 581-611.
2. Adamis AP, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina* 2005 ; 25 : 111-8.

3. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 294-301.
4. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005 ; 112 : 1747-57.
5. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2805-16.
6. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization following pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 23-8.
7. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999 ; 27 : 536-44.
8. Rosenfeld PJ, Moshfeghi 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.
9. Avery RL, Pieramici D, Rabena M, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 363-72.
10. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Short term efficacy of intravitreal Bevacizumab in central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005 ; 36 : 336-12.
11. Avery RL, Retinal Physician 2006 Symposium ; Atlantis, Paradise Island, Bahamas ; May 31-June 3, 2006
12. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976 ; 81 : 383-96.
13. Avery RL, Pieramici D, Rabena M, et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 1695.e1-1695.e15.

## Intravitreal Bevacizumab (Avastin<sup>TM</sup>) : An Adjunctive Therapy for Proliferative Diabetic Vitrectomy

Chairat Saovaprut, M.D.\*

Atchara Ampornprut, M.D.\*

Jirawut Limwattanayingyong, M.D.\*

**ABSTRACT Purpose :** To evaluate efficacy of intravitreal bevacizumab injection in proliferative diabetic retinopathy and observed intraoperative complication during vitrectomy

**Design :** pilot, non-randomized comparative study

**Methods :** Diabetic patients with active severe proliferative diabetic retinopathy at Rajavithi hospital during November 2005 to August 2006 were received intravitreal bevacizumab 1 mg/0.04 ml. Vitrectomy was done in next 1-4 weeks after injection. Intraoperative hemostasis, postoperative bleeding and retinal reattachment were observed.

**Results :** There were 30 eyes (28 patients) was injected with intravitreal bevacizumab. The regression of neovascularization was noted as early as 24 hours and completed at average 1 week after injection. Significantly improvement of intraoperative bleeding, intraocular diathermy was used only 4 times in all 30 eyes. No immediately or late postoperative bleeding and anatomical retinal reattachment in all patients at last follow-up. (1-10 months ; mean 5.6 months).

**Conclusion :** Intravitreal bevacizumab is well tolerated and may have an adjunctive role in the surgical treatment of proliferative diabetic patients. Preoperative administration with a rapid regression of retinal neovascularization may allow less intraoperative bleeding which facilitated surgery, made a chance to success and decreased vision loss in this patients. **Thai J Ophthalmol 2006 ; January-June 20(1) : 21-26.**

**Keywords :** *bevacizumab, proliferative diabetic retinopathy, pars plana vitrectomy, ranibizumab, anti-VEGF*

---

\*Retina service, department of Ophthalmology, Rajavithi Hospital, Bangkok