

유리체강속 베바시주맵 주사의 단기간 안전성 및 효용성

김수진 · 박영민 · 이승욱 · 이지은 · 엄부섭

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실

목적: 여러 망막질환에서 시행된 유리체강속 베바시주맵 주사의 단기간 안전성과 효용성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2006년 7월부터 12월까지 본원에서 유리체강속 베바시주맵 주사를 시행받은 환자 251명 257 눈을 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 주사 전, 주사 후 1주, 1개월, 2개월, 3개월째 방문시 최대교정시력 및 빛간섭단층촬영으로 측정된 중심망막두께를 조사하였다.

결과: 251명 257 눈 중 연령관련황반변성이 89 눈, 당뇨망막병증이 67 눈, 망막혈관폐쇄가 57 눈 등이었다. 2번 주사 맞은 경우가 82 눈, 3번 맞은 경우가 23 눈, 4번 맞은 경우가 2 눈으로 총 391회 주사가 시행되었다. 최대교정시력은 3개월째 의미 있는 상승을 보였고 ($p=0.033$), OCT 상 중심망막두께는 1개월 이후 유의하게 감소하여 3개월까지 지속되었다($p<0.001$). 주사로 인한 안내염, 안압 상승, 망막박리 등의 안내 합병증과 고혈압, 심근경색 등의 심혈관계 부작용은 발견되지 않았다.

고찰: 유리체강속 베바시주맵 주사는 심각한 부작용이 드물면서 황반부종의 호전을 얻을 수 있는 효과적인 방법으로 생각된다.
(대한안과학회지 2009;50(2):219-226)

혈관내피성장인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF)-A는 혈관신생을 유도하며,¹ 혈관 투과성을 증강시키는 인자로서 널리 알려져 있다.² 특히 안과 영역에서 연령관련황반변성의 맥락막 신생혈관의 발생에 관련되어,^{3,4} 이를 억제함으로써 맥락막 신생혈관을 치료하고자 하는 다양한 시도가 이루어지고 있다.⁵⁻⁷

다기관 전향적 임상 시험에서 안전성과 효능을 입증받고 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA)에서 공인받은 약품으로는 페갑타닙(pegaptanib sodium, Macugen[®], (OSI) Eyetech and Pfizer Inc., New York, NY),⁵ 라니비주맵(ranibizumab, Lucentis[®], Genetech Inc.)⁶⁻⁸ 등이 있다. 이 중 라니비주맵은 생쥐에서 얻어진 항혈관내피성장인자 단클론성 항체(anti-VEGF monoclonal antibody)의 Fab 분획을 인간화시킨 것으로 삼출황반변성에서 1달 간격으로 1년간 투여하고 90% 이상에서 시력이 유지 또는 호전되었다.⁶⁻⁸

라니비주맵의 개발 및 임상 시험 과정이 길어지고 고가의 치료 비용이 문제가 되어 당시 이용가능하였던 베바시

주맵(bevacizumab, Avastin[®], Genetech, Inc., San Francisco, CA)을 대신 사용하는 방법이 연구되었다. 베바시주맵은 VEGF의 모든 형태와 결합하여 작용을 억제하는 전체 길이의(full-length), 인간화된(humanized) 단클론성의 항체로서, 원래 전이성 대장암에서 5-플루오로우라실(Fluorouracil, FU)과 함께 전신적 항암치료의 보조 요법으로 개발되었다.^{9,10}

Rosenfeld et al에 의하여 베바시주맵의 유리체강속 주사가 연령관련황반변성의 치료에 처음 사용된 이후^{11,12} 전세계적으로 신생혈관성, 삼출성 안과질환에서 임상적 사용과 연구가 이루어졌다.

그러나 베바시주맵은 승인되지 않은 사용(off-labeled use)으로서 다기관 전향적 조사를 통하여 안전성과 효능이 입증된 바가 없다. Fung et al이 12개국 70군데 center로부터 5,228명의 환자를 대상으로 7,113회 주사를 시행한 결과를 인터넷을 통해 조사한 결과 안내염, 망막박리, 포도막염, 중심망막동맥폐쇄 등의 눈 부작용 및 혈압상승, 뇌졸중, 심근경색, 사망 등 전신부작용이 있었으나 어떤 것도 0.21%를 넘지 않아 그 빈도가 매우 낮았다.¹⁸

이에 저자들은 한국인에서 각종 망막질환에서 유리체강속 베바시주맵 주사를 시행한 결과를 조사하여 단기간 안전성 및 효용성을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

■ 접수 일: 2008년 4월 24일 ■ 심사통과일: 2008년 9월 11일

■ 통신저자: 이 지 은

부산시 서구 아미동 1가 10
부산대학교병원 안과
Tel: 051-240-7326, Fax: 051-242-7341
E-mail: jlee@pusan.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2007년 대한안과학회 제97회 춘계학술대회에서 구연으로 발표되었음.

2006년 7월에서 2006년 12월까지 본원에서 유리체강속

베바시주맵 주사를 시행 받고 3개월 이상 경과관찰이 가능하였던 경우를 대상으로 하여 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 주사 시행 전 모든 환자에게 가능한 부작용을 설명하고 약품의 승인되지 않은 사용에 대한 동의서를 받았다. 주사 전 및 주사 후 매 방문시 한천식 시력표를 이용하여 최대교정시력을 측정하였고, 세극등 검사, 안저검사, 안압 측정을 시행하였다. 검사자의 판단에 따라 빛간섭단층촬영(Optical coherence tomography, OCT, stratus OCT®, Carl Zeiss-Meditec, Dublin, CA) 및 형광안저촬영을 시행하였다.

모든 유리체강속 주사는 수술실에서 무균 방법(aseptic technique)으로 다음과 같이 시행하였다. 주사 전 예방적 항생제 점안은 하지 않았다. 프로파라케인(Proparacaine, Alcaine, Alcon)으로 점안마취 후 5% 포비돈 요오다인(Povidone iodine)으로 눈꺼풀주위와 눈썹을 문질러 소독한 후 마지막에 눈표면에 포비돈 요오다인 한방울을 떨어뜨렸다. 소독된 개검기를 눈꺼풀사이에 끼우고 베바시주맵(0.05 ml; 1.25 mg 혹은 0.1 ml; 25 mg)을 30 Gauge 바늘이 달린 1 ml 주사기를 이용하여 하이측의 윤부에서 3~4 mm 되는 지점에서 섬모체 평면부를 통하여 유리체강속으로 주사하였다. 술후 1시간째 안압과 전방내 염증유무 및 망막상태를 검사하였고, 항생제 점안을 하루 4회 최소 3일간 시행하였다.

혈압은 수동으로 2명의 숙련자에 의해 측정되었고, 각 주사 시행 전후 통원수술병실에서 시행하였다. 수축기 혈압이 150 mmHg 이상이고 이완기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우를 혈압상승으로 정의하였다. 안압은 매 방문시 골드만 압평안압계를 이용하여 측정하였고, 21 mmHg 이상을 안압상승으로 정의하였다.

매 방문시마다 수정체손상, 안내염, 망막박리, 전방염증, 백내장진행, 급격한 시력소실, 중심망막동맥폐쇄, 망막하출혈 등의 눈 부작용 유무를 검사하였고, 혈압상승, 뇌졸중, 심근경색 등의 전신부작용 유무는 문진을 통해 조사하였다. 재치료는 시력과 OCT 상 황반부종을 기준으로 시행하였다.

시력 및 중심망막두께의 대상질환별, 용량별, 주사 횟수별 차이와 시간에 따른 변화를 조사하였다. 시력은 분석전

에 logMAR로 변환하였고, 계층화시킨후 카이 테스트를 이용하여 분석하였다. 기대값이 5 미만인 경우에는 Fisher's exact test를 이용하였다. 중심망막두께는 paired Student t test를 이용하여 분석하였고 $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

연령관련황반변성이 89눈, 당뇨병반부종이 67눈, 망막혈관폐쇄가 57눈, 결절성맥락망막병증이 18눈 등 총 251명 257눈이었다.

251명의 평균 나이는 59 ± 14 세(21~84세)였고, 남자가 134명(54%), 여자가 117명(46%)으로 남녀비는 차이가 없었다. 주사 전 평균시력은 $\log\text{MAR } 1.09 \pm 0.68$ 이었다. 주사 전 OCT를 200명의 환자에서 촬영하였으며 평균중심망막두께는 $373.7 \pm 159.4 \mu\text{m}$ 였다. 1회 주사한 경우가 150눈, 2회 주사한 경우가 82눈, 3회 주사한 경우가 23눈, 4회 주사한 경우가 2눈이 있었고 총 391회 시행하여 평균 1.5회 주사를 시행하였다(Table 1). 질환별로 보았을 때 당뇨병망막병증에서 유의하게 작은 주사 횟수를 보였다.

주사 후 3개월째 전체군에서 평균시력은 $\log\text{MAR } 0.92 \pm 0.59$, 중심망막두께는 $264.7 \pm 111.1 \mu\text{m}$ 로 주사 전에 비하여 유의한 시력 상승과 황반중심두께의 감소를 보였다.

수정체손상, 안내염, 망막박리와 같은 시술 관련 부작용이나, 전방염증, 백내장진행, 급격한 시력소실, 중심망막동맥폐쇄, 망막하출혈과 같은 약제 관련 눈 부작용 혹은 혈압상승, 뇌졸중, 심근경색, 사망 등 약제 관련 전신부작용은 한 예도 발생하지 않았다. 결막하출혈이 1.25 mg 주사 맞은 군에서 31눈(10.5%), 2.5 mg 주사 맞은 군에서 10눈(10.4%)으로 전체 41눈(10.5%)이었으며, 각막미란 및 점상표층각막염이 1.25 mg 주사 맞은 군에서 15눈(5.1%), 2.5 mg 주사 맞은 군에서 8눈(8.3%)으로 전체 23눈(5.9%)이었다. 안압상승이 있었던 경우가 1.25 mg 주사 맞은 군에서 1눈(0.3%), 2.5 mg 주사 맞은 군에서 4눈(4.2%)으로 전체 5눈(1.3%)이었다(Table 3).

Table 1. Disease distribution and number of injections (* $p < 0.05$)

	No of Eyes	No. of injections				Total	Average
		1	2	3	4		
Age-related macular degeneration	89	38	38	12	1	154	1.7
Diabetic macular edema	67	55	9	3	0	82	1.2*
Retinal vascular occlusion	57	32	19	6	0	88	1.5
Polypoid choriovaskulopathy	18	9	6	2	1	31	1.7
Others	26	16	10	0	0	36	1.4
Total	257	150	82	23	2	391	1.5

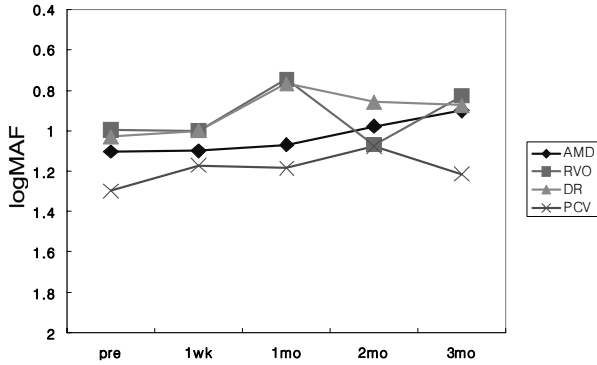


Figure 1. Changes in best corrected visual acuity through 3 months; AMD=age-related macular degeneration; RVO=retinal vascular occlusion; DME=diabetic macular edema; PCV=polypoid choroidal vasculopathy.

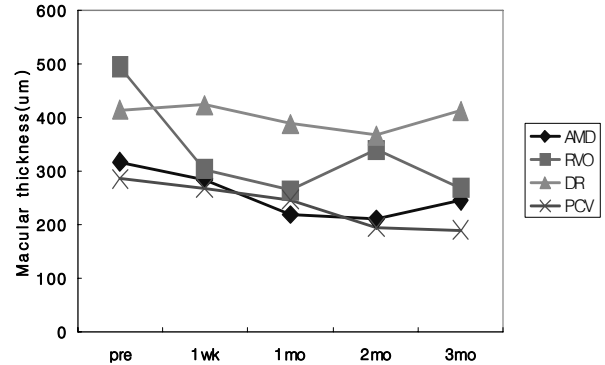


Figure 3. Changes in central retinal thickness through 3 months; AMD=age-related macular degeneration; RVO=retinal vascular occlusion; DME=diabetic macular edema; PCV=polypoid choroidal vasculopathy.

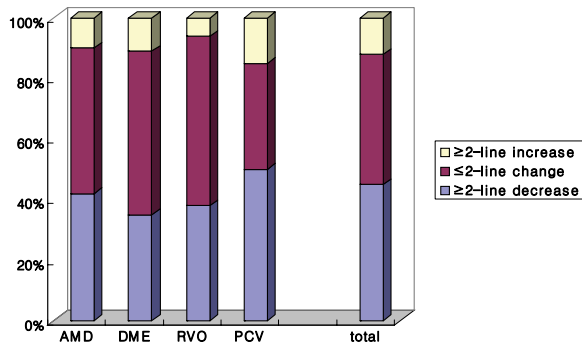


Figure 2. Frequency distribution of changes in visual acuity in different diseases; AMD=age-related macular degeneration; RVO=retinal vascular occlusion; DME=diabetic macular edema; PCV=polypoid choroidal vasculopathy.

각 질환별로 주사 후 시력을 조사해 보았을 때 크고 작은 변화가 있었으나 대체로 유지되거나 점차 상승하는 경향을 보였다(Fig. 1). 최고 시력이 2줄 이상 상승한 경우는 질환별로 차이가 없었다(Fig. 2). OCT로 측정한 황반 두께의 변화를 질환별로 분석하였을 때 대체적으로 조금씩 감소하는 경향을 보였으며 특히 망막혈관폐쇄에서 의미 있는 감소가 관찰되었다(Fig. 3).

주사 횟수별로 1회만 주사 맞은 군과 2회 이상 주사 맞은

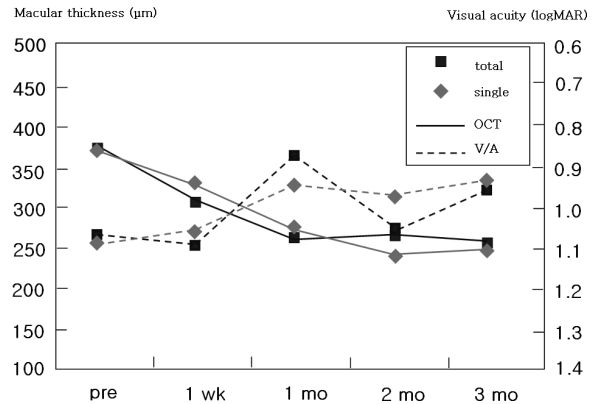


Figure 4. Changes in best corrected visual acuity and macular thickness on OCT for 3 months after injection of bevacizumab according to number of injection.

군을 비교하였을 때 1회 주사군은 1개월째 시력이 호전되어 3개월까지 지속되었으나, 여러 번 주사 맞은 군은 1개월째 시력의 호전을 보이고 2개월째 악화되다가 3개월째 다시 호전되는 양상을 보였고, 중심망막두께는 주사 횟수와 관계없이 지속적으로 감소되었다(Fig. 4).

처음 주사의 용량에 따라 나누었을 때 1.25 mg 주사 맞은 경우가 295회, 2.5 mg 주사 맞은 경우가 96회였다. 두 군 모두 평균 주사 횟수는 1.5회, 평균주사간격은 8주로 두 군 사이에 차이가 없었다(Table 2).

Table 2. Injection numbers and frequency according to doses of the first injection

	1.25 mg	2.5 mg	Total
Eyes	194	63	257
Average	1.5	1.5	1.5
Interval (weeks)	7.9	8.0	7.9

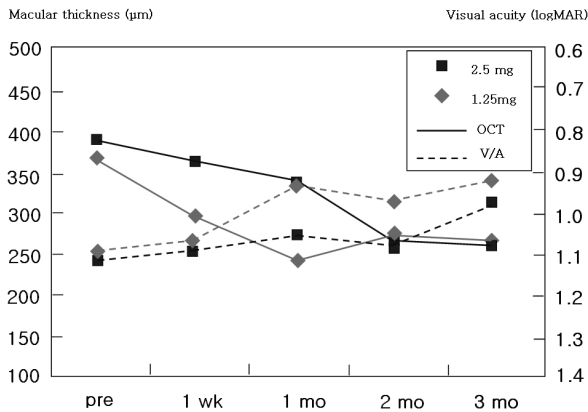


Figure 5. Changes in best corrected visual acuity and macular thickness on OCT for 3 months after injection of bevacizumab according to the dose.

시력도 두 군 사이에 차이가 없었으며, 1개월째 2.5 mg 주사한 경우에 비하여 1.25 mg 주사한 경우 중심망막두께가 더 얇았으나 그 외의 시기에는 차이가 없었다(Fig. 5).

증례

증례 1

중심와하 전형적 맥락막신생혈관이 있는 56세 여자 연령 관련황반변성 환자로 초진 당시 시력은 0.4이었다. 세차례 광역학치료와 유리체강속 트리암시놀론 주사를 시행받은 후 시력은 0.16이었다. 형광안저촬영에서 predominantly classic neovascular lesion의 형광누출이 관찰되었고, OCT 상 중심망막두께는 311 μm였다. 동의를 받고 베바시주맙 1.25 mg 을 유리체강속 주사하였으며, 주사 후 1주째 중심망막두께 211 μm로 호전되었으나, 6주째 318 μm로 황

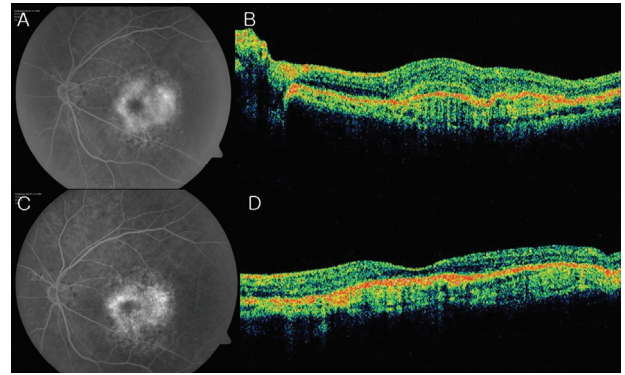


Figure 6. A case of subfoveal classic choroidal neovascularization (CNV) in age-related macular degeneration. (A) Fluorescein angiography (FA) image at baseline shows hyperfluorescent leakage. Best corrected visual acuity was 0.16. (B) Optical coherence tomography (OCT) image demonstrates CNV lesion and retinal edema. Central retinal thickness was 311 μm. (C) At postinjection 3 months, leakage decreased on FA image. (D) Retinal edema was resolved on OCT. Central retinal thickness was 159 μm. Visual acuity was unchanged as 0.16.

반부종이 다시 심해져 2번째 2.5 mg 주사를 시행하였고 2회째 주사 후 4주째 중심망막두께 159 μm로 황반부종은 완전 소실되었으나 시력은 0.16으로 변화가 없었다(Fig. 6).

증례 2

상이측혈관부의 분지정맥폐쇄로 인하여 중심와를 포함한 황반부의 낭포변화를 보이는 67세 남자 환자로 유리체강속 트리암시놀론주사 2회, 국소 및 격자 광응고 2회 시행하였으나 황반부종이 재발하였다.

Table 3. Rates of specific adverse incidents

	No (%)		Total (%)
	1.25 mg	2.5 mg	
Subconjunctival hemorrhage	31 (10.5)	10 (10.4)	41 (10.5)
Transient irritation, SPK	15 (5.1)	8 (8.3)	23 (5.9)
Increased intraocular pressure	1 (0.3)	4 (4.2)	5 (1.3)
Endophthalmitis	0	0	0
Retinal detachment	0	0	0
A/C inflammation and uveitis	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
Elevation of blood pressure	0	0	0
Myocardial infarction	0	0	0
Cerebrovascular attack	0	0	0
Death	0	0	0

유리체강속 베바시주맵 1.25 mg 주사를 시행하였고, 형광안저촬영에서 보이는 누출 부위와 비관류 지역에 망막광응고술을 시행하였다. 주사 전 시력은 0.16 이었고 주사 후 1주째와 2주째 낭포변화는 소실되었으며 시력은 0.25로 호전되었다. 8주째까지 추가주사 없이 황반부종의 재발은 없었고 시력은 0.32로 더욱 호전되었다(Fig. 7).

고 찰

Rich et al¹³은 50명의 연령관련황반변성 환자에서 유리체강속 베바시주맵 주사 시행 후 1주째부터 시력 및 빛간섭단층촬영상의 중심망막두께의 유의한 호전을 보이고 3개월째까지 지속되었다고 보고하였고, Spaide et al¹⁴은 266명의 환자를 대상으로 3개월동안 경과 관찰하였고 1개월째부터 시력 및 중심망막두께의 호전을 보고하였다. 이후 당뇨황반부종이나 망막혈관폐쇄에 따른 황반부종에서도 베바시주맵을 주사하여 황반 부종의 호전과 시력 상승을 보고하였다.¹⁵⁻¹⁷

이러한 베바시주맵은 라니비주맵에 비하여 가격이 저렴하고, 분자내 두 군데 결합 부위가 존재하며, 유리체강속 반감기가 길어 주사 횟수를 줄일 수 있을 것으로 기대되고 있으나¹⁹, 분자량이 149 kD으로 48 kD인 라니비주맵에 비하여 커서 망막내로 투과성이 떨어지며, 염증 유발 가능한 Fc 분해를 포함하고 혈청내 반감기가 길고,²⁰ 장기간 효과와 안전성에 대한 확립된 보고가 없다는 단점이 있다.

전신 투여 때 주요 부작용은 약제와 관련되어 고혈압과 혈전 색전의 위험이 증가된다는 점이다. 이전 연구에서 신생혈관성 연령관련황반변성의 치료에 정맥내 베바시주맵을 주사한 결과 첫 전신 치료 후 3주째 수축기, 이완기 혈압 모두 경한 상승을 나타내었으나 심각한 후유증 없이 약제로 조절이 되었으며 12주째까지 혈압상승은 없었다고 보고하였다.²² 본 연구에서는 주사하기 전에 혈압을 측정하였고, 후향적 연구이기 때문에 산동제를 넣은 후 측정한 경우도 포함되었으며, 1회 주사를 시행받은 경우에는 혈압의 추이를 조사하지 못했다는 점에서 한계점을 지니나, 2회 이상

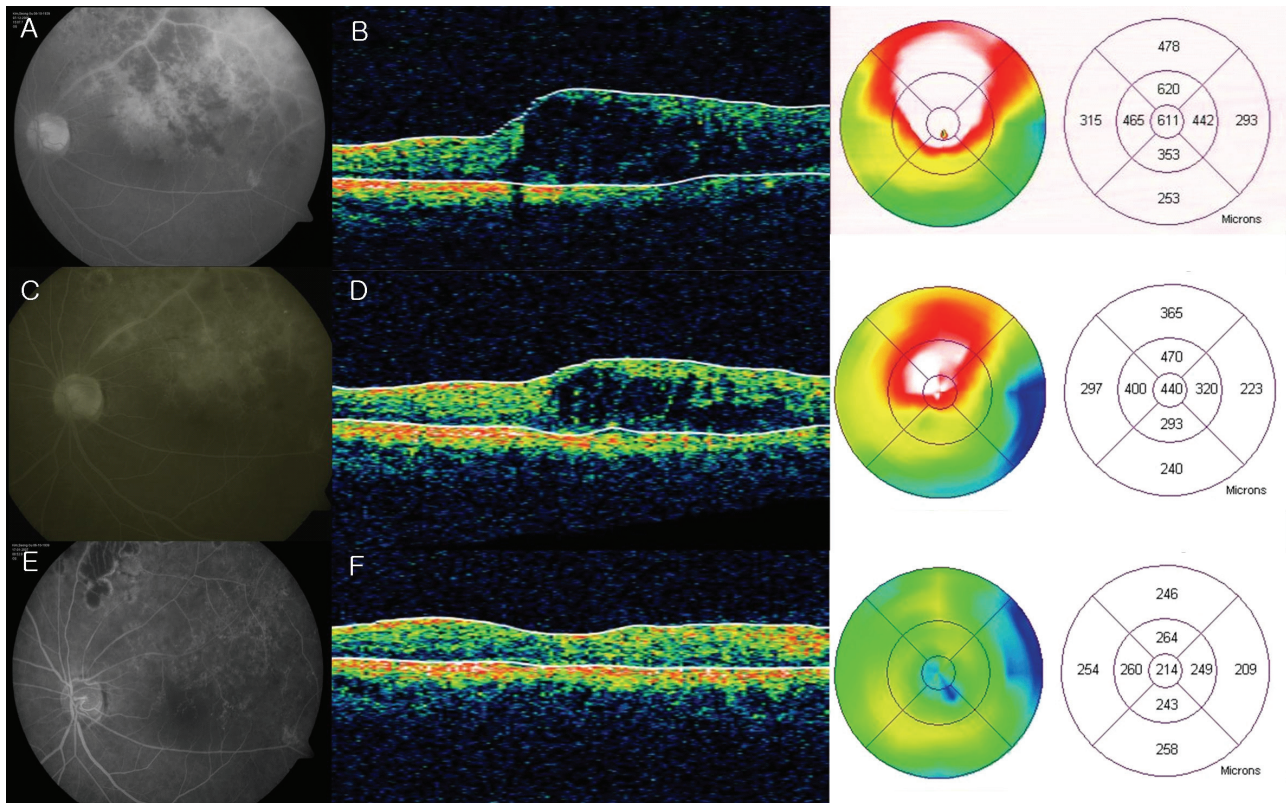


Figure 7. A case of branched retinal vein occlusion (BRVO). (A) Fluorescein angiography (FA) image at the first visit before treatment shows venous occlusion at superior vascular arcade. Best corrected visual acuity was 0.16 (B) Optical coherence tomography (OCT) image demonstrates multiple cystic edema of the macula. Central retinal thickness was 660 μ m. (C) FA image after intravitreal triamcinolone injection and grid/focal laser treatment. (D) OCT image demonstrates preexisting macular edema. Central retinal thickness was 440 μ m. (E) At 3 months after Avastin injection, FA image shows no leakage. (F) Central retinal thickness at month 3 was 214 μ m, cystoid macular edema subsided. Visual acuity improved to 0.32.

주사를 시행한 군에 한하여 볼 때 3개월 경과 관찰 기간 동안 의미 있는 혈압의 상승은 관찰할 수 없었다.

전이성 대장직장암 환자에서 전신 항암화학요법에서 사용시 보고되었던 심혈관, 뇌혈관 질환 등 전신 혈관 부작용은 본 연구에서 발생되지 않았다. 그 이유로는 같은 연령의 암 환자에 비해 정상인에서는 전신 혈관 질환의 위험이 낮으며,¹³ 유리체강속 주사는 전신 주사 용량과 비교하여 400 배나 적고, 2주 간격으로 주사 맞는 항암요법과 달리 약 8주 간격으로 주사하였기 때문으로 생각된다. 그러나 장기간 반복 주사를 한 경우는 연구가 이루어지지 않았으므로 위험성을 배제할 수는 없다.

아바스틴의 유리체강속 주사 후의 효과 판정을 3개월 단기간에 분석하는 것이 이르다고 생각될 수도 있으나, 연령 관련황반변성에서 라니비주맵을 1개월 간격 주사한 대규모 전향적 연구 결과에 따르면 초기 3회 주사에 대부분의 치료 효과가 나타났으며,^{23,24} 약제의 유리체강속 반감기를 고려할 때 유효 약제 농도가 1달 미만이므로 3개월간 단기 효과를 분석하는 것 또한 의미 있을 것이다.

최대교정시력은 1개월째부터 상승하여 2개월째 감소하였다가 3개월째 다시 상승하는 양상을 보였다. 본 연구는 후향적 연구이기 때문에 시력이 감소한 후 재치료를 시행하였고, 평균 주사 간격이 약 8주인 것과 관련되어 있을 것이다. 재치료후에도 약 1개월째 시력의 호전을 보였다. 재치료에 관한 표준화된 지침을 세우고 간격을 줄이면 2개월째 시력의 감소를 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

OCT로 측정된 중심망막두께는 1주째 뚜렷하게 감소하여 3개월까지 지속되는 양상을 보였다($p < 0.001$). 중심망막두께의 변화와 시력의 변화가 반드시 일치하지는 않으나, 대략적으로 보아 시력이 중심망막두께보다 더 늦게 호전되고 먼저 악화되는 경향이 보였다.

베바시주맵의 유리체강속 적정 용량은 아직 연구된 바가 없다.¹³ 라니비주맵이 0.3 mg~0.5 mg 사이에서 효과가 있었다는 연구를 바탕으로 같은 수의 단백질 분자를 포함하는 1.25 mg 용량으로 주사가 시행되었으며,¹¹ 본 연구에서는 1.25 mg 혹은 2.5 mg이 주사되었다. 효과면에서 2.5 mg 주사한 경우보다 1.25 mg 주사한 경우 1개월째 중심망막두께의 감소가 오히려 더 큰 것으로 나타났으며, 시력에서는 차이가 없었다. 주사량을 늘였으므로 작용기간이 길어서 재주사까지 기간이 길어질 것으로 예측하였으나 분석 결과는 두 군 사이 차이가 없었다. 베바시주맵의 유리체강속 반감기는 5.6일에 불과하므로,¹⁹ 2배 용량을 주입하더라도 유효한 작용기간의 연장은 반감기인 5.6일에 불과하기 때문일 것이다.

질환별로 볼 때 당뇨망막병증에서 유의하게 작은 주사

횟수를 보였는데, 당뇨황반부종에서 일부 환자에서 시행된 국소 광응고가 영향을 주었을 가능성이 있다. 본 연구는 후향적 연구이므로 시력과 OCT 상 황반부종을 기준으로 2명의 망막전문의가 재치료 시기를 결정하여 일치된 재치료 방침은 없었으나, 일반적으로 연령관련황반변성이나 결절맥락막혈관병증에는 첫 주사 후 재발 여부에 관계없이 2회 이상 주사를 권하였으며 다른 망막혈관질환에는 황반부종이 재발하고 시력의 저하가 있는 경우 재주사를 권하였다.

본 연구는 경과 관찰 기간이 3개월밖에 되지 않아 장기간 안전성 및 효용성에 대해서는 방향을 제시하지 못한다. 하지만 본 연구에서 여러 질환을 대상으로 유리체강속 베바시주맵 주사 시행시 단기간 심각한 부작용 없이 시력과 중심망막두께의 호전을 얻을 수 있었다. 베바시주맵은 체내나 눈속에 축적되는 약물이 아니고 재주사 간격이 유효 작용기간보다 훨씬 길기 때문에 주사 술기에 관련된 합병증 외에 반복 주사에 의한 추가적인 약물 부작용 증가의 가능성은 낮다고 생각된다. 앞으로 장기간에 걸친 안전성 및 효용성에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

- 1) Senger DR, Connolly DT, Van de Water L, et al. Purification and NH2-terminal amino acid sequence of guinea pig tumor-secreted vascular permeability factor. *Cancer Res* 1990;50:1774-8.
- 2) Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1977;18:4-25.
- 3) Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929-34.
- 4) Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154-62.
- 5) Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular defeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
- 6) Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
- 7) Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am* 2006;19:361-72.
- 8) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 9) Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bavituzumab combination therapy. *Oncology* 2005;69:25-33.
- 10) Skillings JR, Johnson DH, Miller K, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) is a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:3019.
- 11) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence-

- tomography findings after an intravitreal injection of bava-
cizumab (avastin) for neovascular age-related macular degenera-
tion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
- 12) Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito VA. Optical coherence
tomography findings after an intravitreal injection of bava-
cizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein
occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
- 13) Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliaito CA, et al. Short-term safety
and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for neovas-
cular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- 14) Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab
treatment of choroidal neovascularization secondary to age-
related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
- 15) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal beva-
cizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular
edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
- 16) Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab
(avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions:
IBeVO study. *Retina* 2007;27:141-9.
- 17) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Pan-American
Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab
(Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American
Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*
2007;114:743-50.
- 18) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intra-
vitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess
drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-49.
- 19) 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.
- 20) Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a
humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy.
Biochem Biophys Res Commun 2005;333:328-35.
- 21) Han DP. Intravitreal human immune globulin in a rabbit model of
Staphylococcus aureus toxin-mediated endophthalmitis: a potential
adjunct in the treatment of endophthalmitis. *Trans Am Ophthalmol*
Soc 2004;102:305-20.
- 22) Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic beva-
cizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular
degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label
clinical study. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- 23) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. MARINA Study Group.
Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N*
Engl J Med 2006;355:1419-31.
- 24) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study
Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-
related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.

=ABSTRACT=

Short-term Safety and Efficacy of Intravitreal Bevacizumab Injection

Su Jin Kim, MD, Young Min Park, MD, Seung Uk Lee, MD, Ji Eun Lee, MD, PhD, Boo Sup Oum, MD, PhD

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Purpose: To evaluate the short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin[®]) injection for various conditions.

Methods: The medical records of 257 eyes of 251 patients who underwent intravitreal bevacizumab injections were reviewed. Central retinal thickness on optical coherence tomography and visual acuity before injections, at 1 week, 1 month, 2 months and 3 months after injections were analyzed.

Results: The patients included age-related macular degeneration (89 eyes), diabetic macular edema (67 eyes) and retinal vascular occlusion (57 eyes). The number of injections was twice in 82 eyes, 3 times in 23 eyes and 4 times in 2 eyes. In total, 391 injections were performed. Best corrected visual acuity increased significantly at 3 months ($p=0.033$) and central retinal thickness decreased by 1 month and was maintained until 3 months after the first injection ($p<0.001$). No serious drug-related ocular or systemic adverse incidents including endophthalmitis, glaucoma, retinal detachment, hypertension or myocardial infarction were identified.

Conclusions: The intravitreal bevacizumab injection was safe and efficient for macular edema in this short-term study.
J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(2):219–226

Key Words: Bevacizumab, Efficacy, Safety

Address reprint requests to **Ji Eun Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital
#1-10 Ami-dong, Seogu, Pusan 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7326, Fax: 82-51-242-7341, E-mail: jlee@pusan.ac.kr