

범망막광응고술 전 유리체내 베바시주맙 주입술의 황반부종 감소의 단기 효과

김정섭 · 나 호

가톨릭대학교 의과대학 안과학교실

목적: 증식성 당뇨망막병증에서 범망막광응고술 후 발생할 수 있는 시력저하와 황반부종에 대해 술 전 유리체내 베바시주맙 주입술의 예방효과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 전향적으로 양안에 비슷한 증식성 당뇨망막병증 소견이 보이고, 최대교정시력(logMAR)이 0.2이하, 중심와 두께(μm)가 280 이하인 2형 당뇨병환자 20명 40안을 대상으로 하였다. 1군 20안에는 1주 전 유리체내 베바시주맙을 주입하고 범망막광응고술을 시행하였고, 2군 20안에는 범망막광응고술만 시행하였다. 범망막광응고술은 동일한 방법으로 시행하였으며, 시술 전, 시술 후 1개월, 3개월에 최대교정시력과 중심와, 중심와부근 두께를 측정하였다.

결과: 두 군에서 시술 전 최대교정시력과 중심와, 중심와부근 두께는 차이가 없었다($p>0.05$). 광응고술 후 1개월, 3개월에 2군에 비해 1군에서 최대교정시력이 유의하게 좋았으며, 중심와와 중심와부근 두께 역시 유의하게 적게 측정되었다($p<0.05$).

결론: 범망막광응고술 전 유리체내 베바시주맙 주입술은 술 후 유발될 수 있는 시력저하 및 황반부종에 대해 단기 예방효과가 있으며, 특히 시력이 양호한 환자에서 시행 시 유용할 수 있다.

<대한안과학회지 2009;50(8):1197-1203>

당뇨망막병증은 당뇨병의 주요한 합병증으로, 20년 이상의 이환 기간을 가진 당뇨병 환자의 5~10%가 당뇨망막병증으로 실명되며, 30세에서 60세 사이에 생기는 실명의 가장 큰 원인으로 알려져 있다.

Early Treatment Diabetic Retinopathy study나 Diabetic Retinopathy Study 등 여러 연구에서 범망막광응고술은 심한 비증식성 당뇨망막증과 초기 증식성 당뇨망막증에 시행될 경우 심한 시력손상의 위험을 줄일 수 있다고 보고 하였고, 현재 이는 당뇨망막병증의 치료 중 가장 대표적이고 중요한 방법이 되었다.^{1,2} 하지만 시술 후 황반부종, 시야감소, 맥락막박리, 조절마비, 근시, 안압 상승 등이 일어날 수 있으며, 특히 황반부종은 시력저하를 일으키는 치명적인 부작용으로 주목되어왔다.³⁻⁸

증식당뇨망막증에서 범망막광응고술 시행 후 황반부종의 발생은 여러 연구에서 43%까지 보고되고 있다.³⁻⁶ 더욱이 시력이 양호한 증식성 당뇨망막증에서 범망막광응고술 후 황반부종이 생기면 시력 저하를 일으켜 환자들로 하여금

레이저 치료에 순응하기 어렵게 하며, 또한 추후 격자레이저 광응고술, 유리체절제술, 유리체내 스테로이드 주입술 등 2차 치료가 필요하다. 따라서 범망막광응고술 후 황반부종을 예방할 수 있다면 그 임상적 의의는 매우 크다 하겠다.

광응고술 후 황반부종의 정확한 기전은 알려져 있지 않으나, 몇몇 연구에서 레이저광응고에 의해 발생된 염증 물질과 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 증가가 중요한 역할을 할 것으로 제시되었다.^{10,11} 이러한 근거로 황반부종을 억제하기 위해서 최근 테논나하 또는 안구내 스테로이드 주입술 등이 이루어졌으며 효과가 보고되었다.¹²⁻¹⁸ 하지만 이러한 스테로이드 주입술은 백내장, 안압상승 등의 부작용이 있어 주의를 요한다.

베바시주맙(Bevacizumab, Avastin[®]; Genentech, Inc., USA)은 VEGF에 대한 단클론항체로서 VEGF의 기능을 억제하여 신생혈관 생성을 막고, 혈관 투과성을 감소시킨다. 이러한 특성으로 여러 황반부종을 일으키는 망막 질환에서 유리체내 베바시주맙 주입술이 활발히 이루어지고 있으며 그 효과도 지속적으로 보고되고 있다. 본 연구에서 저자들은 양호한 시력을 가진 증식성 당뇨망막병증 환자를 대상으로 범망막광응고술 전 예방적인 유리체내 베바시주맙 주입술이 술 후 유발되는 황반부종에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

■ 접수 일: 2009년 2월 4일 ■ 심사통과일: 2009년 5월 19일

■ 책임저자 나 호

경기도 부천시 원미구 소사동 2번지
가톨릭의대 성가병원 안과학교실
Tel: 032-340-2114, Fax: 032-340-2255
E-mail: raho@catholic.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제100회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

대상과 방법

2007년 10월부터 2008년 8월까지 본원 안과에서 시행한 안저검사상 ETDRS 분류상 중등도 이하의 초기 증식당뇨 망막병증 중 소견이 양안에 비슷하게 관찰되며, 임상적으로 유의한 당뇨 황반부종의 소견은 보이지 않는 최대교정시력 (logMAR)이 0.2 이하, 중심와 두께가 280 μm 이하인 2형 당뇨병환자 20명 40안을 대상으로 하였다. 안저검사상 유리체 출혈이나 견인성 유리체막 등의 황반 부종 이외에 시력에 영향을 줄 수 있는 소견 있는 경우는 제외하였다. 또한 녹내장 치료를 받고 있거나, 각막, 유리체 및 수정체 혼탁이 있는 경우, 백내장 수술을 제외한 이전의 안내수술을 시행 받았거나 3개월 이내 백내장 수술을 시행 받은 경우, 과거에 광응고술이나 유리체내 스테로이드주입술, 베바시주맙 주입술을 시행 받은 경우 등, 시력저하를 유발할 수 있는 다른 요인을 가진 경우는 대상에서 제외하였다. 모든 대상 환자들은 당뇨, 혈압 등 전신적인 몸 상태를 내분비내과를 통해 적절히 치료 관리 받았다.

1군 10명 20안에는 1주 전 베바시주맙(Bevacizumab Avastin[®], Genentech, Inc., USA) 1.25 mg (0.05 ml)을 유리체강내 주입하고 범망막광응고술을 시행하였으며, 2군 10명 20안에는 베바시주맙 주입 없이 범망막광응고술을 시행하였다.

유리체내 베바시주맙 주입술은 무균상태의 수술실에서 시행하였으며, 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine[®], Alcon, USA)로 점안마취를 하고, 5% povidone-iodine을 이용하여 결막소독을 한 후 시행하였다. 환자로 하여금 상이측을 최대한도로 바라보게 한 후에 30 gauge 주사침을 사용하여, 인공수정체안인 경우 각막윤부로부터 3.0 mm 떨어진 곳에, 수정체안인 경우 3.5 mm 떨어진 곳에 주입하였다. 모든 환자에서 주입술이 끝난 후 주사침을 제거할 때 약제의 역류가 일어나지 않도록 주사 부위에 면봉을 이용하여 가벼운 압력을 가하였고 수술이 끝난 후 Moxifloxacin (Vigamox[®], Alcon, USA) 안약을 3일간 하루 2회 점안하였다.

범망막광응고술은 강도는 200~380 mW로 회백색의 응고반이 생길 정도, 표적크기는 500 μm , 조사시간은 0.2초, 조사회수는 평균 1,200~1,600회, 조사범위는 상측, 하측 이측은 황반에서 3유두지름, 비측은 시신경유두에서 1유두지름 떨어진 곳에서 적도부까지, 1주 간격으로 4회에 나누어 아르곤 그린 레이저(OcuLight[®]GLx, IRIS Medical Inc, USA)를 사용하여 한 술자에 의해 시행되었다. 술 후 1주일에 안저검사를 하여 범망막광응고술 범위와 정도, 합병증 유무 등을 확인하였다.

시술 전과, 유리체내 베바시주맙 주입 후 1일, 1주일, 그리고 광응고술 시작 후 1개월, 3개월에 세극등검사, 안압검사, 안저검사 등의 경과 관찰을 하였다. 시술 전, 광응고술 시작 후 1개월, 3개월에 최대교정시력과 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography STRATUS OCT model 3000, Carl Zeiss meditec Inc., USA)의 황반두께지도(macular thickness map)을 이용하여 중심와와 중심와부근 두께를 측정하여 비교하였다. 황반두께지도는 중심와를 중심으로 지름 1,000, 3,000, 6,000 μm 의 원으로 구성되며, 1,000 μm 내는 원 모양의 단일 구역으로, 1,000에서 3,000, 3,000에서 6,000 μm 부분은 각각 4구역으로 나뉜다. 이 연구에서는 1,000 μm 내의 단일구역의 두께를 중심와 두께로, 1,000에서 3,000 μm 의 4구역의 평균두께를 중심와부근 두께로 하였다.

통계적인 분석은 SPSS 13.0 for Windows[®]을 이용하였으며, 각 집단 간의 최대교정시력 및 중심와와 중심와부근 두께를 비교하기 위하여 *t*-test를 사용하여 *p*-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의의가 있는 것으로 정의하였다.

결 과

환자의 나이 분포는 42세에서 69세까지로 평균 53.7 \pm 6.52년이었으며, 이 중 남자가 13명, 여자가 7명이었다. 대상 환자 모두 2형 당뇨병환자였으며, 유병기간은 9.01 \pm 4.75년이었다. 평균 당화혈색소 수치(%)는 1군에서 7.16이었고, 2군에서는 7.24이었다. 대상환자의 평균혈압(mmHg)은 1군에서는 125/83, 2군에서는 128/87이었다. 모든 환자에서 시술 전 유의한 황반부종은 없었으며, 6안은 백내장 수술 후, 인공수정체 삽입 상태이었고, 34안은 백내장 수술을 받지 않은 상태였다(Table 1).

시술 전 평균 최대교정시력은 두 군에서 통계학적으로 차이가 없었으며, 중심와와 중심와부근 두께 역시 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 광응고술 후 1개월째, 최대교정시력은 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이가 있었으며(*p*=0.005), 또한 중심와와 중심와부근 두께 역시 두 군 간에 차이가 있었다(*p*=0.001, *p*=0.001). 술 후 3개월째에도, 두 군 간에 최대교정시력 및 중심와와 중심와부근 두께에서 유의한 차이가 있었다(*p*=0.007, *p*=0.001, *p*=0.001). 술 후 3개월의 관찰 기간 동안 최대교정시력은 술 전에 비해 1군의 경우 다소 향상된 결과를, 2군의 경우 감소된 결과를 보여주었다. 중심와와 중심와부근 두께는 술 전에 비해 1군은 감소된 결과를, 2군은 증가된 결과를 나타내었다(Table 2).

범망막광응고술 후 3개월 시 최대교정시력을 기준으로 술 전에 비해 2줄 이상 시력이 향상된 경우는 1군 5안(25%), 2군 1안(5%), 시력이 유지된 경우 1군 14안(70%), 2군 11안(55%), 2줄 이상 시력이 감소된 경우는 1군 1안(5%), 2군 8안(40%)로 나타났다(Fig. 1).

술 후 관찰 기간 동안 대상환자 모든 증례에서 특이할 만한 부작용이나 합병증은 나타나지 않았고, 안압과 백내장 정도에도 특별한 변화는 관찰되지 않았으며, 시술된 모든 눈에서 안내염이나, 망막마리, 유리체출혈, 신생혈관성 녹내장 등의 합병증 소견은 보이지 않았다.

고 찰

범망막광응고술은 현재 당뇨망막증, 망막 동정맥 폐쇄, 미숙아망막병증 등 여러 망막질환에서 광범위하게 시행되고 있다. 당뇨망막증의 경우 여러 연구를 통해 심한 비증식성 당뇨망막증과 증식성 당뇨망막증에서 시력 저하를 막을 수 있다고 보고되었고, 현재는 이러한 환자에 대하여 표준 치료로 행하여지고 있다. 비록 범망막광응고술은 혈관 신생을

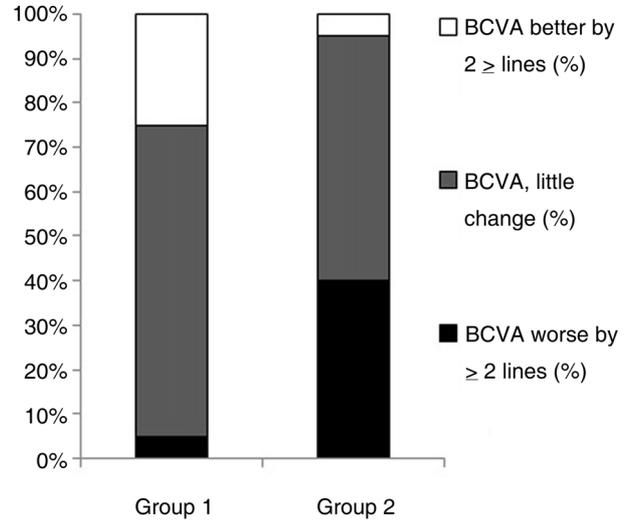


Figure 1. Bar graph illustrating percentage of eyes of each group according to best corrected visual acuity (BCVA) 3 months after treatment

억제하는 간단하고 효과적인 치료법이지만, 상당한 경우에 있어서 부작용으로 황반부종이 생겨 일시적 혹은 지속적

Table 1. Demographic data of intravitreal bevacizumab injected group (Group 1) and control group (Group 2)

Variables	Group 1 (n=20)	Group 2 (n=20)	p^{\ddagger}
Gender			
Male	12	14	
Female	8	6	
Age (years)	53.5±6.79	54.1±6.15	0.871
Duration of DM [†] (years)	9.15±4.53	8.98±5.01	0.678
Hemoglobin A1C (%)	7.16±0.87	7.24±0.69	0.632
Hypertension (systolic/diastolic)	125.7±12.3 /83.1±14.1	128.1±10.3 /87.4±11.7	0.545 /0.501
Lens			
Phakic	16	18	
Pseudophakic	4	2	

* BCVA=best corrected visual acuity; [†] DM=diabetes mellitus; [‡] P=Student *t*-test.

Table 2. Comparison of BCVA*, foveal and parafoveal thickness for intravitreal bevacizumab injected group (Group 1) and control group (Group 2)

Variables	Group 1 (n=20)	Group 2 (n=20)	p^{\ddagger}
BCVA (logMAR [†])			
Baseline	0.117±0.070	0.113±0.055	0.844
1 month	0.107±0.072	0.216±0.144	0.005
3 month	0.099±0.075	0.222±0.171	0.007
Foveal thickness (μm)			
Baseline	240.5±25.9	238.4±24.4	0.798
1 month	227.1±25.4	291.2±75.1	0.001
3 month	222.9±26.2	292.8±77.2	0.001
Parafoveal thickness(μm)			
Baseline	302.8±34.7	310.3±22.3	0.419
1 month	300.2±28.6	350.5±52.9	0.001
3 month	295.6±25.3	352.9±48.9	0.001

* BCVA=best corrected visual acuity; [†] logMAR=logarithm of the minimum angle of resolution; [‡] p=Student *t*-test.

시력저하를 초래할 수 있다.³⁻⁷ 특히 시력이 좋으나 예방적으로 범망막광응고술을 시행해야 하는 경우 이러한 부작용이 생기면 환자의 순응도가 떨어져 치료 시행에 장애요인이 될 수 있다.

범망막광응고술 후 발생하는 황반부종의 정확한 병리기전은 알려져 있지 않다. 하지만 일반적으로 범망막광응고술은 주변부 망막에 주로 행하여지고, 부종은 범망막광응고술이 이루어지지 않는 후극부를 포함하기 때문에, 망막의 전반적인 염증반응이 그 기전으로 여겨진다. 이와 관련된 동물 연구에서 Nonaka et al¹⁹은 범망막광응고술이 망막이 광응고된 부분과 광응고되지 않은 부분 모두에서 망막 혈관 내 백혈구의 축적을 증가시킨다고 보고하였고, Musashi et al²⁰은 백혈구와 혈관 내피세포의 작용을 억제하는 thrombin inhibitor (Argatroban[®], Mitsubishi Pharma, Osaka, Japan)이 범망막광응고술 후 황반부종을 억제한다고 보고하였다. 또한 Er et al²¹은 가토에 범망막광응고술 후 초자체 내에 염증 유발 사이트 카인인 IL-6, IL-8, NO (nitric oxide)가 증가되는 것을 보고하였다. 환자를 대상으로 한 연구에서는 황반부종을 동반한 당뇨망막병증에서 초자체내 혈관내피세포성장인자가 증가되어 있음이 Brooks et al²²에 의해 보고된 바 있다. 이러한 연구 결과들을 종합해 보면, 범망막광응고술을 시행하게 되면 백혈구의 응집에서 시작하여 일련의 염증 반응이 망막 전반에 이루어지게 되고, 이 과정에서 여러 염증 인자와 혈관내피세포성장인자가 중요한 역할을 한다고 생각해 볼 수 있다.

스테로이드 주사요법이 망막의 염증반응을 억제하여 범망막광응고술로 초래된 망막부종과 시력 감소를 줄일 수 있다는 이론적 근거로, 최근 몇몇 연구에서 범망막광응고술 시술 전 후테논낭에 스테로이드를 주입하여 그 효과를 보고하였다. Shimura et al²³의 연구에 의하면 좋은 시력을 가진 범망막광응고술 대상 환자에서 후테논낭하 트리암시놀론 주입술과 범망막광응고술의 병합치료를 시행 받은 10안에서는 시술 전 평균 시력(logMAR)이 0.055±0.072에서 6개월 후 0.085±0.106으로 큰 변화가 없었으나, 범망막광응고술만 받은 10안에서는 시술 전 0.065±0.071에서 6개월 후 0.24±0.133으로 저하되었다. 중심와 두께에 있어서도 병합치료의 경우 시술 전 235.5±37.5 μm에서 6개월 뒤 204.4±21.9 μm로 감소하였고, 범망막광응고술만 받은 경우 시술 전 233.7±39.8 μm에서 6개월 뒤 312.4±68.2 μm로 증가되었다. Kang and Park²⁴의 연구에서도 황반부종이 없는 범망막광응고술 대상 환자에서 병합치료의 경우 시술 전과 시술 후 6개월 동안 시력의 변화가 없었으나, 범망막광응고술만 받은 환자에서는 시술 전에 비해 시술 후 1개월과 2개월에 유의한 시력 감소가 있었다. 따라서 후테논낭하 스테로이드 주입술은

좋은 시력을 가진 당뇨망막병증에서 예방조치로 그 효과를 기대해 볼 수 있다. 하지만 후테논낭하 스테로이드 주입술은 안검하수, 사시, 안구천공, 안압상승, 녹내장, 백내장 등의 부작용이 생길 수 있다.²⁵ 유리체내 스테로이드 주입술의 경우 여러 망막 질환에 의한 황반부종에서 부종 감소와 시력 회복에 있어서 효과가 입증되었다. 하지만 예방적으로 유리체에 주입할 경우 일정기간동안 유리체가 혼탁하게 되어 범망막광응고술을 시행하는 데 장애를 주며, 또한 백내장과 빈번한 안압상승 등의 부작용이 생길 수 있어^{26,27} 예방적 처치로서 제한이 있다.

베바시주맵(Bevacizumab, Avastin[®] Genentech, Inc., USA)은 혈관내피세포성장인자에 대한 항체로서 미국 FDA에서 전이성대장암의 치료제로 승인이 되었고, 신생혈관 억제와 혈관 투과성 억제의 약리기전이 증명되면서 안과 영역에서도 이용되고 있다. 황반부종에 있어서 포도막염 후 황반부종이나, 인공수정체 낭포 황반부종, 망막 혈관 폐쇄 후 황반부종에서 효과가 있다고 보고되었고,²⁸⁻³⁴ 당뇨망막병증에서 황반부종이 있는 경우에도 효과가 있다고 보고되었다.^{35,36} 이러한 베바시주맵은 스테로이드 주입술과는 달리 백내장성 변화나 안압증가의 부작용이 없는 것으로 알려져 있다.

최근 들어 증식성 당뇨망막병증과 심한 비증식성 당뇨망막병증에서 유리체내 베바시주맵 주입술이 범망막광응고술과 같은 효용이 있다는 보고가 있다.³⁷ 하지만 단기효과만이 보고되었고, 견인 망막박리 등의 합병증을 배제할 수 없어서 현재 임상에서는 단독 치료로 적용되지 못하고 추가적 치료나 병합치료로 이용되고 있다.

본 연구에서 범망막광응고술 전 시행한 유리체내 베바시주맵 주입술이 시력보전에 효과가 있는지 알아보았다. 3개월 관찰 기간 동안 유리체내 주입에 따른 심각한 전신적, 안과적 합병증은 관찰되지 않았고, 효과에 있어서 시술 전 주입술을 한 경우는 광응고술만 한 경우에 비해 술 후 1개월, 3개월에 중심와, 중심와부근 두께와 최대교정시력에서 유의한 차이를 보였다. 중심와, 중심와부근 두께나 최대교정시력에 있어서 광응고술만 한 경우는 시술 전 보다 시술 후 더 악화되었으나, 병합치료의 경우 호전을 보였다. 이는 Mason et al³⁸의 연구결과와 유사하다. 그 연구에서는 시력이 좋은 증식성 당뇨망막병증 환자에서 시술 전 유리체내 베바시주맵 주입술을 시행하여 광응고술 후 6개월까지 경과 관찰하였다. 광응고술만 받은 30안의 경우 중심와 두께(μm)가 광응고술 후 1개월과 3개월에 321.2±57.7, 307.3±50.5이었으나, 병합치료를 받은 30안의 경우 252.7±31.8, 257.2±30.1로 유의한 부종예방 효과가 있었다. 최대교정시력(LogMAR) 역시 광응고술만 받은 경우 0.165±0.116, 0.165±0.116

이었으나, 병합치료의 경우 0.039 ± 0.054 , 0.039 ± 0.054 로 시력 저하에 예방효과가 있었다. 시술 후 시력저하에 있어서도 광응고술만 받은 경우는 23.3%이었으나 병합치료의 경우 관찰되지 않았다. 따라서 좋은 시력을 가진 범망막광응고술 대상자의 경우 유리체내 베바시주맙이 황반부종과 시력저하를 막기 위한 예방조치로 사용된다면, 그 효과를 기대할 수 있다.

본 연구에서 광응고술만 시행한 군에서 8안(40%)에서, 3개월 최대교정시력의 유의한 감소를 보였고, 이 중 6안의 경우는 추가적으로 유리체내 스테로이드 주입술을 시행하였다. 반면 광응고술 전 베바시주맙을 주입한 군에서는 최대교정 시력의 감소가 1안(5%)에서만 나타났다. 기존의 여러 연구 보고에서 증식당뇨망막증에서 범망막광응고술 후 시력저하에 대해 기술되었다. 연구마다 결과의 차이가 있는데 McDonald and Shactz³에 의하면 3개월에서 48개월까지 추후 관찰하였을 때 마지막 관찰 시술 전 보다 2줄 이상 시력 감소가 있었던 경우는 8%로 나왔고 McDonald and Schatz⁴의 보고에서는 술 전 보다 2줄 이상 시력 감소가 있었던 경우는 1년 이내에 28%로 나왔다. 본 연구에서는 시력이 좋은 (logMAR 시력 0.2 이하) 환자를 대상으로 하였으며, 술 후 3개월에 시력을 평가하였다. 또한 환자의 대상수가 많지 않았으며, 환자의 주관에 따라 시력에 영향을 줄 수 있다는 점 등으로 인해 기존의 여러 보고와 결과와 차이가 있다고 여겨진다. 대상이 비슷한 Mason et al³³의 연구에서 술 후 6개월에 2줄 이상의 시력 저하가 23.3%로 보고하였다.

저자의 연구에서 비관류 부위의 크기 등 술 전 미세한 조건은 두 군에서 차이가 있을 수 있지만, 두 군의 안저 소견은 기준에 따라 최대한 차이가 없도록 하였고 시력과 황반부종에 영향을 줄 수 있는 전신적 조건도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 대상안의 수가 많지 않았고, 시력을 ETDRS chart가 아닌 Snellen 시력표로 측정 하였다는 것, 술 후 관찰 기간이 3개월이라는 점 등도 한계점이라 하겠다. 하지만 다른 조건병합치료군에서 대조군에 비해 황반부종과 시력저하에 유의한 예방효과를 보였고, 국외의 보고와 유사한 결과를 보여주어 의미 있는 결과를 보여주었다고 할 수 있다. 앞으로 장기적인 임상 결과로 병합치료의 효과가 더욱 밝혀져야 하겠으며, 유리체내로 주사하는 베바시주맙의 치료 용량이나 시기 등에 대한 연구도 이루어져야 하겠다.

결론적으로 저자들의 연구에서는 시력이 양호한 증식성 당뇨병증 환자에서 범망막광응고술전 유리체내 베바시주맙 주입술이 시술 후 황반부종과 시력저하에 안전하고 효과적인 예방 조치임을 알게 되었다. 이를 통해 처치 후 환자의 순응도가 낮아지는 것을 막을 수 있어, 당뇨망막병증 환자의 범망막광응고술을 시행함에 있어 도움이 될 수 있다.

참고문헌

- 1) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No 9. *Ophthalmology* 1991; 98:766-85.
- 2) The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology* 1981;88:583-600.
- 3) McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985;5:5-10.
- 4) McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985;92:388-93.
- 5) Higgins KE, Meyers SM, Jaffe MJ, et al. Temporary loss of foveal contrast sensitivity associated with panretinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1986;104:997-1003.
- 6) Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:210-6.
- 7) Kleiner RC, Elman MJ, Murphy RP, Ferris FL. Transient severe visual loss after panretinal photocoagulation. *Am J Ophthalmol* 1988;106:298-306.
- 8) Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Tamai M. Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:8-15.
- 9) Ferris FL, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in diabetic retinopathy study patients. Diabetic Retinopathy Study Group report number 12. *Ophthalmology* 1987;94:754-60.
- 10) Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1204-9.
- 11) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol* 2003;135:321-7.
- 12) Brooks HL, Caballero S, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801-7.
- 13) Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121:57-61.
- 14) Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetamide for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:290-4.
- 15) Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology* 2004;111:218-24.
- 16) Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920-7.
- 17) Chieh JJ, Roth DB, Liu M, et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for diabetic macular edema. *Retina* 2005;25:828-34.
- 18) Toda J, Fukushima H, Kato S. Injection of triamcinolone

- acetone into the posterior subtenon capsule for treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27:764-9.
- 19) Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, et al. Inflammatory response after scatter laser photocoagulation in nonphotocoagulated retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1204-9.
 - 20) Musashi K, Kiryu J, Miyamoto K, et al. Thrombin inhibitor reduces leukocyte-endothelial cell interactions and vascular leakage after scatter laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2561-6.
 - 21) Er H, Doganay S, Turkoz Y, et al. The levels of cytokine and nitric oxide in rabbit vitreous humor after retinal laser photocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers* 2000;31:479-83.
 - 22) Brooks HL, Caballero S, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1801-7.
 - 23) Shimura M, Yasuda K, Shiono T. Posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetone prevents panretinal photocoagulation-induced visual dysfunction in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2006;113:381-7.
 - 24) Kang SB, Park YH. The combined effect of subtenon triamcinolone injection and panretinal photocoagulation on diabetic retinopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:71-80.
 - 25) Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetone in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol* 1995;120:55-64.
 - 26) Ozkiris A, Erkilic K. Complications of intravitreal injection of triamcinolone acetone. *Can J Ophthalmol* 2005;40:63-8.
 - 27) Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetone injection. *Ophthalmology* 2005;112:593-8.
 - 28) Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (avastin) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina* 2008;28:41-5.
 - 29) Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006;26:356-7.
 - 30) Barone A, Prascina F, Russo V, et al. Successful treatment of pseudophakic cystoid macular edema with intravitreal bevacizumab. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1210-2.
 - 31) Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeruek E, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:70-5.
 - 32) Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:555-6.
 - 33) Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, et al. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina* 2007;27:426-31.
 - 34) 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.
 - 35) Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:999-1005.
 - 36) Kook D, Wolf A, Kreutzer T, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008;28:1053-60.
 - 37) Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, et al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;46:1699-705.
 - 38) Mason JO 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2008;28:1319-24.

=ABSTRACT=

Short-term Effect of Intravitreal Bevacizumab Injection Preventing Panretinal Photocoagulation-Induced Macular Edema in Proliferative Diabetic Retinopathy

Jung Sub Kim, MD, Ho Ra, MD

Department of Ophthalmology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the effect of intravitreal bevacizumab injection in preventing panretinal photocoagulation (PRP)-induced macular edema and visual dysfunction in proliferative diabetic retinopathy.

Methods: We conducted a prospective study of 40 consecutive eyes (20 patients) with proliferative diabetic retinopathy whose visual acuity (logMAR) was 0.2 or less, foveal thickness (μm) was 280 or less, and retinopathy was bilaterally symmetrical. In Group 1 (20 eyes), PRP was performed with intravitreal bevacizumab injection 1 week before the initiation of PRP, but in Group 2 (20 eyes) PRP alone was performed. In all eyes, PRP was completed using the same technique. Best corrected visual acuity (BCVA) and foveal and parafoveal thicknesses were measured before treatment and 1 and 3 months after PRP.

Results: Before treatment, the mean BCVA and foveal and parafoveal thicknesses were not statistically significantly different between the two groups ($p>0.05$). At 1 and 3 months after PRP, the mean BCVA improved and the foveal and parafoveal thicknesses were significantly smaller in Group 1 than in Group 2 ($p<0.05$).

Conclusions: Intravitreal bevacizumab injection before PRP could help prevent PRP-induced macular edema and visual dysfunction in patients with proliferative diabetic retinopathy and good vision.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(8):1197-1203

Key Words: Bevacizumab, Macular edema, Panretinal photocoagulation, Proliferative diabetic retinopathy

Address reprint requests to **Ho Ra, MD**

Department of Ophthalmology, Holy Family Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea

#2 Sosa-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea

Tel: 82-32-340-2125, Fax: 82-32-340-2255, E-mail: raho@catholic.ac.kr