

베바시주맵 안내주사가 망막혈관직경, 안압, 망막신경섬유층 및 시신경에 미치는 영향

강정엽 · 이승욱 · 남기엽 · 이지은 · 이상준

고신대학교 의과대학 복음병원 안과학교실

목적: 당뇨병반부종 환자에서 단회의 베바시주맵 안내주사가 망막혈관직경, 안압, 망막신경섬유층두께 및 시신경에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

대상과 방법: 2009년 6월부터 2011년 6월까지 당뇨병반부종으로 베바시주맵 안내주사를 맞은 63안을 대상으로 주사 전과 주사 후 7일, 1개월, 3개월, 6개월의 망막혈관직경, 안압, 망막신경섬유층두께, 수직시신경유두함몰비를 후향적으로 분석하였다. 안저사진과 Parr-Hurband 공식을 이용하여 중심망막동맥 및 정맥의 직경을 구하였다. 망막신경섬유층두께는 빛간섭단층촬영 측정치를 이용하였고 시신경유두함몰비는 입체시신경유두 사진을 통해 평가하였다.

결과: 중심망막동맥직경은 주사 전과 비교하여 주사 후 7일, 1개월에 유의하게 감소하였지만($p<0.001$, $p=0.036$) 3개월, 6개월에는 유의한 변화가 관찰되지 않았다($p=0.992$, $p=0.342$). 중심망막정맥직경, 안압, 망막신경섬유층두께, 시신경유두함몰비에는 유의한 변화가 없었다.

결론: 단회의 베바시주맵 안내주사는 일시적인 중심망막동맥직경의 감소를 가져왔고 중심망막정맥직경, 안압, 망막신경섬유층두께, 시신경유두함몰비에는 영향을 주지 않았다.

〈대한안과학회지 2014;55(2):216-221〉

혈관신생(neovascularization)은 비정상적인 혈관이 새롭게 만들어지는 과정으로 많은 안과질환에서 시력 저하의 원인이 된다. 이 과정에는 여러 가지 혈관형성인자(angiogenic factor)가 관여하는데 많은 인자들 중에서도 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)가 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려졌다.¹

이러한 이유로 황반변성과 연관된 맥락막 신생혈관, 증식성 당뇨병망막병증, 신생혈관녹내장 등 신생혈관과 관련된 수많은 안과 질환의 치료에 항혈관내피성장인자(anti-VEGF)가 사용되고 있으며² 또한 당뇨병반부종에도 그 발생 기전과 관련하여 항혈관내피성장인자가 효과적인 치료제로 사용되고 있다.³

그러나 혈관내피성장인자는 위에서 언급한 병적인 상태 외에 정상 망막에서도 중요한 역할을 담당하고 있다. 산화질소(nitric oxide)와 연관된 기전으로 망막의 혈관을 확장

시키고 이를 통해 눈의 혈류를 증가시키는 역할을 하며^{4,5} 또한 신경의 발달과 보호(neuroprotection)에도 중요한 작용을 한다.⁶ 그러므로 항혈관내피성장인자 치료는 눈의 순환계와 신경계에 의도치 않은 부작용을 발생시킬 가능성이 존재한다.

최근 녹내장 치료에서는 안압 외 위험요인 관리의 중요성이 강조되고 있다. Drance et al⁷가 저안압 녹내장에서 혈역학적 요인이 관여할 수 있다고 보고한 이래로 많은 연구들이 녹내장 발생의 혈역학적 이론을 뒷받침해왔는데 일부 보고에서는 정상안에 비해 녹내장안에서 혈관직경이 유의하게 더 좁았다고 보고하였다.⁸ 또한 녹내장이 신경퇴행(neurodegeneration)을 특징으로 한다는 점에서 신경보호(neuroprotection)가 녹내장 치료전략의 하나로 거론되고 있으며 이와 관련하여 많은 연구들이 망막신경절세포(retinal ganglion cell)의 죽음과 축삭퇴행(axonal degeneration)을 막기 위해 노력하고 있다.^{9,10}

항혈관내피성장인자로 대표되는 베바시주맵(Avastin; Genentech, Inc., San Francisco, California, USA)과 라니비주맵(Lucentis; Genentech, Inc.)은 그들의 약동학(pharmacokinetics)적 이유로 효과의 지속기간이 짧다.^{11,12} 그러므로 항혈관신생(anti-angiogenic) 작용을 유지하기 위해 반복적인 주입술이 필요하며 황반변성이나 당뇨병망막병증에서 항혈관내피성장인자 치료를 연구한 대표적인 임

■ Received: 2013. 6. 21. ■ Revised: 2013. 10. 7.

■ Accepted: 2014. 1. 8.

■ Address reprint requests to Sang Joon Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Kosin University Gospel Hospital, #262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea
Tel: 82-51-990-6140, Fax: 82-51-990-3026
E-mail: hhiatus@gmail.com

* This study was presented as a narration at the 27th Asia Pacific Academy of Ophthalmology Congress.

상시험들에서도 최대의 효과를 내기 위해 반복 주입술을 권고하고 있다.^{13,14}

지금까지 항혈관내피성장인자 치료의 안정성 및 부작용에 대해 기술한 보고들이 많이 있었으나¹⁵ 망막순환과 신경보호에 중요한 역할을 하는 혈관내피성장인자의 억제와 관련하여 시신경유두와 그 주변 망막 및 혈관의 형태학적인 변화에 대해 주목한 연구는 없었다.

그러므로 저자들은 당뇨병반부종 환자에서 단회의 베바시주맵 안내주사가 중심망막혈관직경, 안압, 망막신경섬유층두께 및 시신경에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법

본원에서 2009년 6월에서 2011년 6월까지 당뇨병반부종으로 베바시주맵 안내주사를 맞은 63안을 대상으로 후향적으로 자료를 수집, 분석하였다. 환자가 주사 후 반복 주입술이나 안내 수술을 받은 경우에는 연구에서 제외하였으며 이미 녹내장을 진단 받았거나 경과관찰 기간 중 안압하강제를 점안하였던 환자들도 연구에서 제외하였다. 또한 범망막광응고술의 혈관수축 효과를 고려하여 안내주사를 맞기 전 2달 이내나 주사 후 경과관찰 기간 중 범망막광응고술을 완료한 경우도 연구에서 제외하였다.¹⁶

베바시주맵 주입술은 외래에 속한 소수술실에서 무균적으로 시행되었다. 시술을 요약하면 다음과 같다. 산동제를 점안하여 충분히 산동을 시킨 후 국소마취제를 점안하였다. 포타딘으로 눈꺼풀과 주변 피부를 소독하고 일회용 소독포를 덮은 후 개검기를 삽입하였다. 10% 포타딘과 식염수로 눈꺼풀테와 안구표면을 세척하고 미리 분주된 베바시주맵을 각막윤부에서 3.5 mm 떨어진 부위에 30게이지 주사바늘을 이용하여 1.25 mg/0.05 ml 주입하였다. 주입술 후 4세대 쿨론 점안 항생제를 일주일간 사용하게 하였다.

베바시주맵 주사 전과 주사 후 7일, 1개월, 3개월 및 6개월에 시행된 세극등 검사, 안압검사, 안저검사 자료를 분석하였다. 안저카메라 KOWA nonmyd 7 (Kowa Company, Ltd. Japan)으로 촬영된 중심 20도 입체 시신경유두 사진과 중심 45도 안저사진이 분석에 이용되었고 빛간섭단층촬영기 Zeiss Stratus optical coherence tomography (OCT) version 3.0 (Carl Zeiss Meditec, Inc, USA)로 측정된 상측, 하측의 망막시신경섬유층 두께를 연구에 이용하였다. 망막시신경섬유층 두께의 측정은 Fast RNFL thickness 스캔 방식으로 신호강도가 5 이상으로 나온 데이터를 사용하였으며 분석 데이터 중 상측, 하측의 지표값인 Smax, Imax, Savg, Iavg 값을 연구에 이용하였다. 시신경유두함몰비는

20도 입체시신경유두 사진 자료를 이용하여 측정하였으며 혈관직경의 경우 45도 안저사진을 이용하여 측정하였다.

혈관직경은 반자동으로 측정이 가능한 컴퓨터 프로그램인 IVAN (Computer-assisted software, University of Wisconsin, Madison)을 사용하였으며 측정방법은 Chang et al¹⁷이 보고한 방법과 동일한 방식으로 측정하였다. 혈관 직경을 측정한 방법을 요약하면 다음과 같다. 촬영된 중심 45도 안저사진을 IVAN 프로그램을 통해 시신경이 중앙에 위치하도록 21인치 모니터 화면에 나타난 후 구역 A와 구역 B로 나눈다. 구역 A는 시신경테두리에서 시신경직경의 1/2만큼 떨어진 원이며 구역 B는 시신경 직경만큼 떨어진 원과 구역 A의 원 사이 공간이다(Fig. 1). 혈관 직경은 모두 구역 B에서 측정하였으며 망막 동맥 및 정맥을 크기순서대로 각각 큰 순서부터 6개를 선정하여 각각의 혈관 두께를 측정하였다.

각각의 혈관 직경을 구한 후 중심 망막 동맥 및 중심 망막 정맥의 크기를 다음과 같은 Parr-Hubbard 공식¹⁸으로 계산하였다.

Central retinal arteriolar equivalent (CRAE) : $W=0.88 \times (W_1^2+W_2^2)^{1/2}$

Central retinal venular equivalent (CRVE) : $W=0.95 \times (W_1^2+W_2^2)^{1/2}$

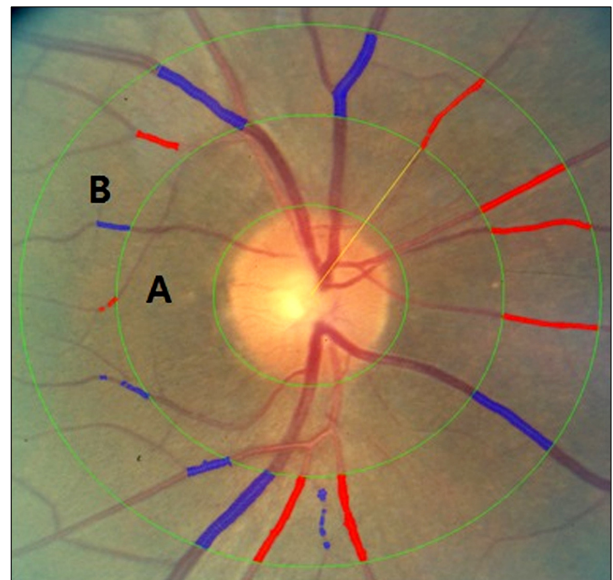


Figure 1. Measurement of retinal vessel diameter. Zone A is 0.5 disc diameters from the optic disc margin, and Zone B is 0.5 to 1 disc diameter from the optic disc margin. Red color indicates retinal arterioles, and blue color indicates retinal venules. All retinal vessels were measured in Zone B using computer-assisted software. The central retinal arteriolar equivalent (CRAE) and central retinal venular equivalent (CRVE) were calculated using the revised Parr-Hubbard formula.

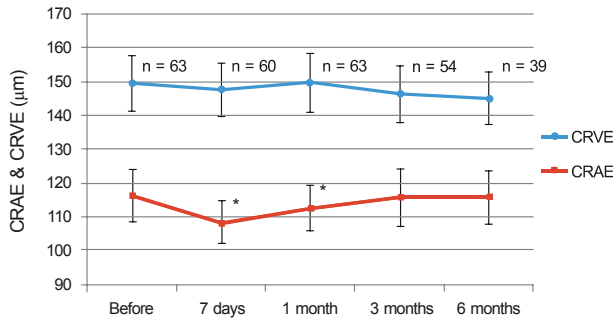


Figure 2. Mean changes in central retinal arteriolar equivalent (CRAE) and central retinal venular equivalent (CRVE) after intravitreal bevacizumab injection. The CRAE significantly decreased at 7 days and 1 month compared to baseline ($p < 0.001$, $p = 0.036$). However the changes in CRVE were not statistically significant ($p = 0.277$, $p = 0.952$, $p = 0.171$, $p = 0.108$).

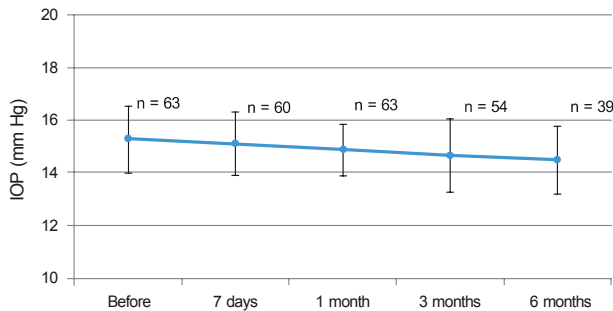


Figure 3. Mean changes in intraocular pressure (IOP) after intravitreal bevacizumab injection. Compared to baseline, there were no statistically significant changes at any follow-up period ($p = 0.308$, $p = 0.209$, $p = 0.320$, $p = 0.779$).

크기순서대로 측정된 동맥과 정맥 6개의 직경 중 가장 큰 값과 가장 작은 값을 위의 공식에 대입하고 두 번째로 큰 값과 두 번째로 작은 값을 그리고 나머지 두 값을 대입하여 세 개의 값을 얻은 후 다시 가장 큰 값과 가장 작은 값을 공식에 대입하였다. 이를 통해 나온 값을 중간 값과 다시 공식에 대입하여 최종적인 중심 망막 혈관직경을 산출하였다.

베바시주맙 주입술 전의 자료를 기준으로 7일, 1개월, 3개월, 6개월의 혈관직경과 비교하였으며 측정과정의 오차를 줄이기 위해 훈련된 2명이 환자의 정보를 모르는 상태로 이중으로 측정하여 오차를 줄였다.

통계적 분석은 SPSS 18.0 프로그램을 사용하였으며 대응 표본 T 검정을 이용하여 주사 전과 비교하여 주사 후 7일, 1개월, 3개월 6개월의 결과들을 서로 비교하였다. p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

본 연구에는 40명(남 19명, 여 21명), 63안(우 31안, 좌

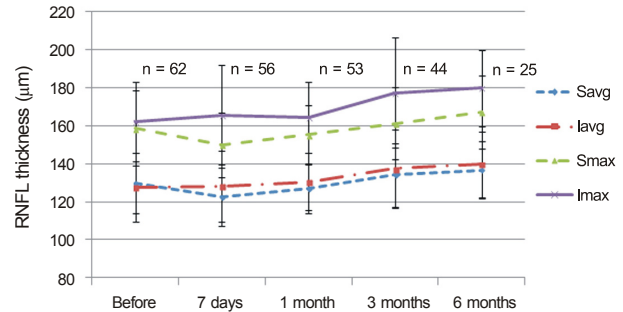


Figure 4. Mean changes in retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness after intravitreal bevacizumab injection. Compared to baseline, there were no statistically significant changes at any follow-up period (Imax: $p = 0.523$, $p = 0.657$, $p = 0.069$, $p = 0.152$, Smax: $p = 0.138$, $p = 0.417$, $p = 0.549$, $p = 0.551$, Iavg: $p = 0.828$, $p = 0.574$, $p = 0.139$, $p = 0.416$, Savg: $p = 0.119$, $p = 0.435$, $p = 0.353$, $p = 0.736$).

32안)이 포함되었으며 평균연령 54.95 ± 10.3 세로 63안 모두에서 당뇨병망막병증 외에 다른 안내질환은 없었다. 전신 질환으로는 29안에서 고혈압이 있었으며 나머지 34안에서는 혈관계에 영향을 줄 수 있는 어떤 전신질환의 과거력도 발견되지 않았다. 63안 중 증식성 당뇨병망막병증은 35안, 비증식성 당뇨병망막병증은 28안이었다.

유리체내 베바시주맙 주입술 전, 술 후 7일, 1개월, 3개월, 6개월째 평균 중심망막동맥직경은 각각 116.33 ± 7.78 , 108.40 ± 6.42 , 112.57 ± 6.77 , 115.92 ± 8.53 , 115.80 ± 7.88 로 주사 전과 비교하여 주사 후 7일, 1개월에 유의한 혈관직경 감소가 관찰되었으나($p < 0.001$, $p = 0.036$), 3개월, 6개월에는 주사 전과 비교하여 유의한 차이가 없었다($p = 0.992$, $p = 0.342$). 베바시주맙 안내주사 전과 주사 후 7일, 1개월, 3개월, 6개월에 평균 중심망막정맥직경은 각각 149.62 ± 8.28 , 147.87 ± 7.92 , 149.72 ± 8.60 , 146.42 ± 8.44 , 145.14 ± 7.62 였으며 모든 경과관찰 기간 동안 유의한 변화는 보이지 않았다(Fig. 2). 베바시주맙 주사 전과 주사 후 7일, 1개월, 3개월, 6개월째 평균 안압은 15.29 ± 1.26 , 15.11 ± 1.19 , 14.87 ± 0.98 , 14.66 ± 1.39 , 14.49 ± 1.28 였으며 주사 전과 비교할 때 모든 경과관찰 기간 동안 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 3). 평균 망막신경섬유층의 두께(Imax, Smax, Iavg, Savg)는 주사 전, 주사 후 7일, 1개월, 3개월, 6개월에 각각(162.06 ± 21.02 , 158.60 ± 19.72 , 127.61 ± 18.25 , 129.95 ± 15.80), (165.58 ± 26.18 , 149.96 ± 17.01 , 128.32 ± 18.62 , 122.45 ± 15.33), (164.43 ± 18.71 , 155.23 ± 15.63 , 130.58 ± 15.14 , 127.11 ± 13.01), (177.30 ± 29.02 , 161.23 ± 19.02 , 137.36 ± 20.49 , 134.15 ± 16.75), (179.76 ± 20.13 , 167.04 ± 19.01 , $139.64 \pm$

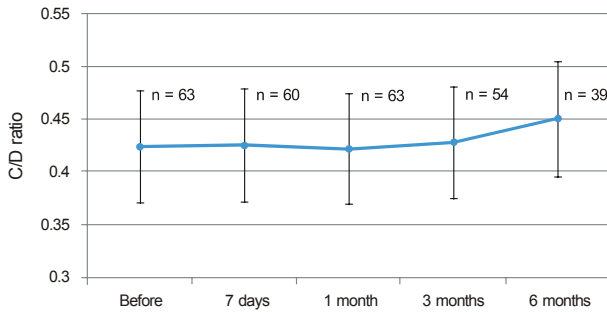


Figure 5. Mean changes in vertical cup-to-disc (C/D) ratios after intravitreal bevacizumab injection. Compared to baseline, there were no statistically significant changes at any follow-up period ($p = 0.881$, $p = 0.495$, $p = 0.772$, $p = 0.522$).

17.25, 136.68 ± 15.23)이었으며 주사 전과 비교하여 모든 경과관찰 기간 동안 통계적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 4). 평균 시신경유두함몰비는 베바시주맙 주사 전, 주사 후 7일, 1개월, 3개월, 6개월에 각각 0.42 ± 0.05 , 0.42 ± 0.05 , 0.43 ± 0.05 and 0.42 ± 0.05 , 0.45 ± 0.05 였으며 주사 전과 비교할 때 모든 경과관찰 기간 동안 유의한 변화를 보이지 않았다(Fig. 5).

고 찰

혈관내피성장인자가 신정보호 역할을 한다는 것을 고려할 때 항혈관내피성장인자 치료는 눈의 신경 조직에 예기치 못한 부작용을 일으킬 가능성이 존재한다. Foxton et al¹⁹은 실험적 녹내장 모델에서 혈관내피성장인자를 억제하는 연구를 하였는데 혈관내피성장인자 억제 후 신경세포들의 죽음이 유의하게 악화되는 것을 관찰하였다.

항혈관내피성장인자 치료는 신경계 외에 망막순환에도 원치 않는 부작용을 유발할 수 있다. 이전의 몇몇 연구들은 유리체내 항혈관내피성장인자 주사 후 일어나는 망막혈관직경 변화에 대해 보고하였다. 그 중에서 Papadopoulou et al²⁰은 신생혈관과 연관된 황반변성 환자들에서 유리체내 라니비주맙 주사 후 유의하고 진행되는 망막세동맥 직경의 감소가 나타났음을 보고하였으며 Tatlipinar et al²¹도 신생혈관과 연관된 황반변성, 당뇨황반부종 환자에서 유리체내 베바시주맙 주사 후 7일째 망막혈관의 직경이 감소된 것을 보고하였다.

많은 연구들이 녹내장의 발생에 혈역학적 기전(vascular mechanism)이 일정 부분 역할을 할 수 있다고 제안하여 왔는데 이러한 주장은 녹내장 환자에서 정상인에 비해 망막세동맥이 좁아져 있다고 보고한 여러 임상 연구들에 의해 지지 받고 있다.²²⁻²⁴ 대표적으로 Mitchell et al⁸은 망막세동맥의 직경 감소가 개방각 녹내장에 의한 시신경 손상과

유의한 연관관계를 나타냄을 보고하였고 국내에서 Chang et al¹⁷도 좁은 망막 혈관직경이 높은 안압, 망막시신경섬유층두께 감소와 연관됨을 보고하기도 하였다. 이러한 점에서 항혈관내피성장인자의 안내주사 후에 시신경의 변화가 발생할 가능성이 존재한다.

본원의 연구에서는 베바시주맙 주사 전과 비교하여 주사 후 7일, 1개월에 유의하게 망막동맥직경이 감소한 결과를 보여 주었다. 이는 위에서 언급한 망막혈관직경에 관한 연구결과들과 어느 정도 일치된 결과로 생각된다. 망막혈관중 동맥직경만 유의한 감소를 보인 것에 대해 가능한 가설은 혈관내피성장인자가 동맥 평활근의 톤을 조절하는 산화질소를 증가시켜 동맥에 직접적인 혈관확장효과를 나타내므로, 혈관내피성장인자를 억제하는 베바시주맙이 이를 통해 동맥직경의 감소를 가져왔다는 것이다.^{4,5} 1개월 이후 유의성이 없었던 혈관직경의 변화는 약동학적으로 지속기간이 짧은 베바시주맙의 특성과 연관이 있을 것으로 생각된다.¹¹

본원의 결과에서 안압, 망막신경섬유층두께, 시신경유두함몰비와 같은 다른 지표들은 베바시주맙 주사 후 유의한 변화를 보이지 않았다. 이러한 지표들에 관해서도 이전에 몇몇 연구들이 있어 왔는데 먼저 안압에 관해서는 베바시주맙 주입술 후 일시적이거나 지속되는 안압 상승에 대한 보고들이 있었다.^{25,26} 베바시주맙 주입술 후 나타나는 일시적인 안압 상승은 유리체 내로 약물이 주입된 결과로써 쉽게 이해할 수 있으며 지속적인 안압 상승에 대하여 추론할 수 있는 기전들로는 항혈관내피성장인자의 약물학적 효과, 염증성 섬유주염, 반복된 외상으로 인한 방수유출로의 손상 등을 생각할 수 있다.²⁷ Hoang et al²⁸은 반복하여 주입술을 시행할수록 지속적인 안압 상승이 발생할 위험이 커진다고 보고하기도 하였다. 하지만 다른 연구에서는 베바시주맙 안내주사 후 지속적인 안압 상승이 실제 일어나는지 회의적인 입장을 보이기도 하였는데 Wehrli et al²⁹은 유리체내 항혈관내피성장인자 주입 후 지연된 안압상승이 나타나는 발생률이 낮았고 주입술을 받지 않은 반대안과 비교하여 차이가 없었다고 보고하였다.

항혈관내피성장인자 주입술 후 시신경 및 가장자리 두께의 변화에 대해서도 소수의 연구들이 있었는데 이 또한 안압과 마찬가지로 공통된 결론에 이르지 못한 것으로 생각된다. Horsley et al,³⁰ Seth et al³¹은 다회의 항혈관내피성장인자 주입술이 망막신경섬유층 및 시신경의 두께에 유의한 영향을 주지 않았다고 보고하였으며 반대로 Martinez-de-la-Casa et al³²은 황반변성 치료를 위해 다회의 유리체내 라니비주맙 주입술을 시행하였을 때 12개월 후 유의하게 망막신경섬유층두께가 감소하였다고 보고하였다.

본 연구가 가지는 제한점들은 다음과 같다. 첫째로 6개월

의 경과관찰 기간이 시신경과 그 주변 망막 및 혈관의 형태학적 변화를 살펴보기에 충분하지 않을 수 있다. 두 번째로는 후향적 연구방식을 취하였기에 선택 편견이 불가피하였고 이로 인해 시야검사와 같은 시신경을 평가하는데 결정적인 검사를 시행하지 못하였다. 마지막으로 혈관의 직경은 정적인 지표가 아니라 동적인 지표로 측정치가 전신 혈압에 의해 영향을 받을 수 있다는 제한점을 들 수 있다.

본 연구는 항혈관내피성장인자 치료를 시신경 유두와 그 주변 망막 및 혈관의 형태학적인 변화와 연관지어 살펴본 것인데 의미가 있으며 더 나아가 항혈관내피성장인자 치료가 고도근시와 같이 시신경이 취약한 특정 눈에서는 부정적인 영향을 줄 가능성이 있다는 것을 생각해 볼 수 있게 한다. 좀더 긴 경과관찰에 통한, 다회의 주입술에 대한 전향적 연구를 통해 시신경에 대한 항혈관내피성장인자 치료의 영향을 좀더 명확하게 밝힐 수 있으리라 생각된다.

결론적으로 단회의 유리체내 베바시주맙 주입술은 일시적인 중심망막동맥의 직경 감소를 가져왔고 중심망막정맥의 직경, 안압, 망막신경섬유층의 두께, 시신경유두함몰비에는 영향을 주지 않았다.

REFERENCES

- 1) Andreoli CM, Miller JW. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:502-8.
- 2) Chong V. Biological, preclinical and clinical characteristics of inhibitors of vascular endothelial growth factors. *Ophthalmologica* 2012;227 Suppl 1:2-10.
- 3) Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:442-55.
- 4) Harris A, Ciulla TA, Chung HS, Martin B. Regulation of retinal and optic nerve blood flow. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1491-5.
- 5) Tilton RG, Chang KC, LeJeune WS, et al. Role for nitric oxide in the hyperpermeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:689-96.
- 6) Nishijima K, Ng YS, Zhong L, et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol* 2007;171:53-67.
- 7) Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, Feldman F. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1973;89:457-65.
- 8) Mitchell P, Leung H, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2005;112:245-50.
- 9) Chen SD, Wang L, Zhang XL. Neuroprotection in glaucoma: present and future. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:1567-77.
- 10) Weinreb RN. Glaucoma neuroprotection: What is it? Why is it needed? *Can J Ophthalmol* 2007;42:396-8.
- 11) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
- 12) Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intracocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012;154:682-6.e2.
- 13) Patel RD, Momi RS, Hariprasad SM. Review of ranibizumab trials for neovascular age-related macular degeneration. *Semin Ophthalmol* 2011;26:372-9.
- 14) Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:915-30.
- 15) van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011;31:1449-69.
- 16) Mendrinis E, Mangioris G, Papadopoulou DN, et al. Retinal vessel analyzer measurements of the effect of panretinal photocoagulation on the retinal arteriolar diameter in diabetic retinopathy. *Retina* 2010;30:555-61.
- 17) Chang M, Yoo C, Kim SW, Kim YY. Retinal vessel diameter, retinal nerve fiber layer thickness, and intraocular pressure in Korean patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011;151:100-5.e1.
- 18) Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, et al. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003;27:143-9.
- 19) Foxton RH, Finkelstein A, Vijay S, et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol* 2013;182:1379-90.
- 20) Papadopoulou DN, Mendrinis E, Mangioris G, et al. Intravitreal ranibizumab may induce retinal arteriolar vasoconstriction in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1755-61.
- 21) Tatlipinar S, Dinç UA, Yenerel NM, Görgün E. Short-term effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel calibre. *Clin Exp Optom* 2012;95:94-8.
- 22) Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:1599-603.
- 23) Rader J, Feuer WJ, Anderson DR. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am J Ophthalmol* 1994;117:72-80.
- 24) Rankin SJ, Drance SM. Peripapillary focal retinal arteriolar narrowing in open angle glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:22-8.
- 25) Kahook MY, Kimura AE, Wong LJ, et al. Sustained elevation in intraocular pressure associated with intravitreal bevacizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009;40:293-5.
- 26) Bakri SJ, Pulido JS, McCannel CA, et al. Immediate intraocular pressure changes following intravitreal injections of triamcinolone, pegaptanib, and bevacizumab. *Eye (Lond)* 2009;23:181-5.
- 27) Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1111-4.
- 28) Hoang QV, Tsuang AJ, Gelman R, et al. Clinical predictors of sustained intraocular pressure elevation due to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013;33:179-87.
- 29) Wehrli SJ, Tawse K, Levin MH, et al. A lack of delayed intraocular pressure elevation in patients treated with intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina* 2012;32:1295-301.
- 30) Horsley MB, Mandava N, Maycotte MA, Kahook MY. Retinal

nerve fiber layer thickness in patients receiving chronic anti-vascular endothelial growth factor therapy. Am J Ophthalmol 2010; 150:558-61.e1.

- 31) Seth RK, Salim S, Shields MB, Adelman RA. Assessment of optic nerve cup-to-disk ratio changes in patients receiving multiple intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor agents.

Retina 2009;29:956-9.

- 32) Martinez-de-la-Casa JM, Ruiz-Calvo A, Saenz-Frances F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in patients with age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012;53:6214-8.

=ABSTRACT=

The Effect of Bevacizumab on Retinal Vessel Diameter, Intraocular Pressure, Retinal Nerve Fiber Layer and the Optic Disc

Jung Youb Kang, MD, Seung Uk Lee, MD, Ki Yup Nam, MD, Ji Eun Lee, MD, Sang Joon Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Kosin University Gospel Hospital, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To evaluate the effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel diameter, intraocular pressure (IOP), retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness and the optic disc in patients with diabetic macular edema (DME).

Methods: In this retrospective study, 63 eyes with DME were included. All patients received an intravitreal injection of 1.25 mg bevacizumab. We reviewed retinal vessel diameter, IOP RNFL thickness and vertical cup-to-disc (C/D) ratios at the baseline and 7 days, 1 month, 3 months and 6 months after injection. The diameter of the central retinal arteries and veins were measured using retinal photographs. The central retinal arteriolar equivalent (CRAE) and central retinal venular equivalent (CRVE) were calculated using the revised Parr-Hubbard formula. RNFL thickness was obtained using optical coherence tomography. The vertical C/D ratio of the optic disc was evaluated using stereoscopic optic disc photography.

Results: After bevacizumab injection, the CRAE significantly decreased at 7 days and 1 month postoperatively compared to baseline ($p < 0.001$ and $p = 0.036$, respectively). However, the changes in the CRAE at 3 months and 6 months were not statistically significant ($p = 0.992$ and $p = 0.342$, respectively). There were no statistically significant changes in the CRVE, mean IOP, RNFL thickness and vertical C/D ratios of the optic disc.

Conclusions: A single intravitreal bevacizumab injection transiently decreased the diameters of central retinal arterioles, but induced no significant changes in central venular diameter, mean IOP, RNFL thickness or vertical C/D ratios of the optic disc.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(2):216-221

Key Words: Anti-VEGF, Bevacizumab, Diabetic macular edema, Retinal vessel diameter

Address reprint requests to **Sang Joon Lee, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Kosin University Gospel Hospital

#262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel: 82-51-990-6140, Fax: 82-51-990-3026, E-mail: hhiatus@gmail.com