

Đánh giá hiệu quả tiêm ranibizumab nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt

Functional and anatomical results of intravitreal ranibizumab injection cours of wet age-related macular degeneration treatment

Đặng Thị Bích Thủy, Nguyễn Thị Hoa,
Hoàng Quang Vinh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả chức năng và giải phẫu của tiêm ranibizumab nội nhãn điều trị thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể ướt trong thời gian 12 tháng. **Đối tượng và phương pháp:** 23 mắt của 22 bệnh nhân được chẩn đoán trị thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể ướt được tiêm ranibizumab nội nhãn. Phác đồ điều trị: Tiêm 0,5mg ranibizumab, mỗi tháng tiêm 1 lần trong thời gian 3 tháng liên tục. Tiêm bổ sung dựa vào tình trạng tái diễn của tân mạch. **Kết quả:** Thị lực ban đầu là 0,09, sau 1 tháng, 2 tháng và 3 tháng tiêm đạt tương ứng là 0,13, 0,19 và 0,22. Tại thời điểm 12 tháng, thị lực ổn định 0,21. Độ dày võng mạc trung tâm trung bình tại thời điểm ban đầu là 435µ, sau 3 tháng tiêm ranibizumab nội nhãn, độ dày đã giảm xuống còn 358µ và ổn định ở tháng thứ 12 là 358µ. Số mũi tiêm trung bình trong 12 tháng là 3,7. **Kết luận:** Tiêm ranibizumab nội nhãn điều trị bệnh thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể ướt đã cải thiện và duy trì thị lực. Giảm số lượng mũi tiêm nhưng vẫn duy trì được thị lực là điều các nghiên cứu đang hướng tới. Việc theo dõi chặt chẽ theo từng tháng và tuân thủ theo phác đồ điều trị là điều rất cần thiết để tiêm bổ sung kịp thời giúp duy trì thị lực.

Từ khóa: Thoái hóa hoàng điểm tuổi già, ranibizumab.

Summary

Objective: To evaluate functional and anatomical results of intravitreal ranibizumab injection cours of wet age-related macular degeneration treatment over a 12-month observation period. **Subject and method:** 23 eyes in 22 patients with wet age-related macular degeneration treatment was performed according to the following schedules: 3 intravitreal injections of 0.5mg ranibizumab at monthly intervals (saturation phase). Further injection was based on the activity of neovascular process. **Result:** Mean pre-treatment best corrected visual acuity was 0.09. After the third ranibizumab injection the best results, 0.22 were seen, 12-month results were 0.21. Baseline mean central retinal thickness was 435µ. After the third injection was 358µ. After 12 months it was 358µ. The mean number of injections in the 12-month period was 3.7. **Conclusion:** Treatment intravitreal ranibizumab injection according to presented scheme provides wet age-related macular degeneration patients with a chance of stabilization and improvement of topical state, with a lower number injection and preserved topical and general safety. Regular monthly control in necessary to be able react rapidly to smallest signal deterioration, not only in visual acuity, but also OCT images.

Keywords: Age-related macular denegenation, ranibizumab.

Ngày nhận bài: 20/5/2019, ngày chấp nhận đăng: 21/5/2019

Người phản hồi: Nguyễn Thị Hoa, Email: hoab7.108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (THHDTG) thể ướt (wet age-related macular degeneration - wAMD) là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mù lòa ở những người trên 60 tuổi trên toàn thế giới [9]. Hiện nay, yếu tố phát triển nội mạc mạch máu được cho là yếu tố trung gian quan trọng nhất của quá trình sinh bệnh học mạch máu, bao gồm bệnh lý mạch máu trong bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt. Ranibizumab (Lucentis) là mảnh kháng thể đơn dòng ức chế sự phát triển nội mạc mạch máu dùng để tiêm vào buồng dịch kính. Ranibizumab tác động lựa chọn tại nơi có tân mạch hắc mạc, phá vỡ và bất hoạt yếu tố phát triển nội mạc mạch máu, đồng thời làm gắn kết và ổn định mạch máu. Từ đó làm giảm dịch dưới võng mạc và giảm phù trong võng mạc trong quá trình tiêm ranibizumab nội nhãn [7]. Mục đích của bài báo này nhằm: *Đánh giá kết quả chức năng và giải phẫu của tiêm ranibizumab trong buồng dịch kính để điều trị bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt trong thời gian theo dõi 12 tháng.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu bao gồm 23 mắt của 22 bệnh nhân điều trị và theo dõi 12 tháng tại Khoa Mắt - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 4/2018.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Giới	Nam	Nữ	Tỷ lệ (%)
Tuổi			
≥ 60 tuổi	11	8	86
< 60 tuổi	1	2	14
Tổng	12	10	100

Nhận xét: Nghiên cứu gồm 22 bệnh nhân với 23 mắt có wAMD. 19/22 chiếm tỷ lệ 86% số BN trên 65 tuổi. Tỷ lệ BN nam giới 54,5% và nữ 43,5%. Trong số 23 mắt, có 1 mắt tiêm 7 mũi, 3 mắt tiêm 6 mũi, 2 mắt tiêm 5 mũi và 17 mắt tiêm 3 mũi. Số mũi tiêm trung bình là 3,7 mũi tiêm.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các mắt có tân mạch hoàng điểm đang hoạt động được đánh giá trên chụp mạch huỳnh quang và OCT.

Hoàng điểm phù, dày, có dịch trong võng mạc, ổ bong biểu mô sắc tố.

Tiêu chuẩn loại trừ

Teo hoặc sẹo toàn bộ vùng hoàng điểm.

Bong võng mạc, thoái hóa võng mạc chu biên.

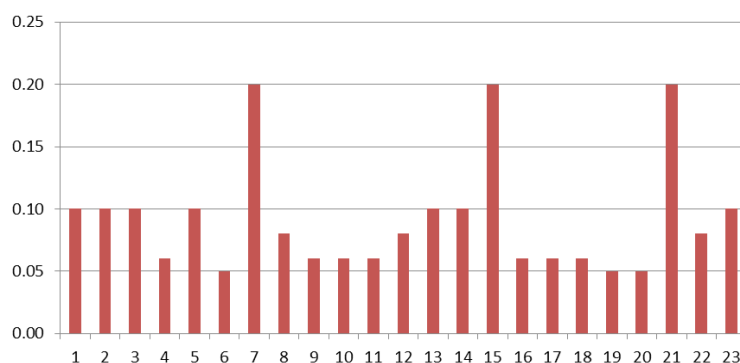
Đã laser vùng hoàng điểm.

Đã mổ cắt dịch kính, ghép giác mạc, glôcôm.

Tình trạng viêm tại mắt.

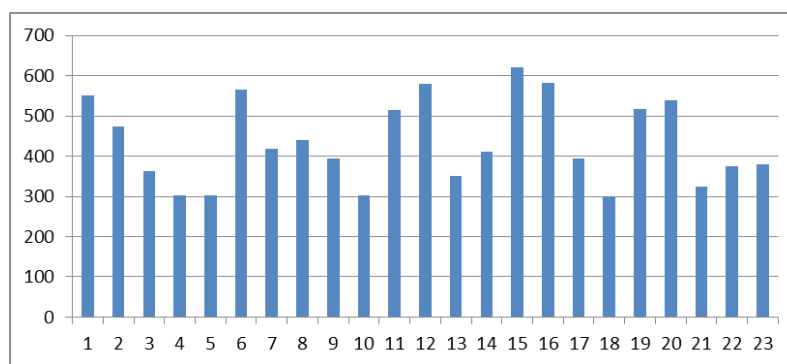
Tiến hành điều trị và theo dõi

Các bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu sẽ được tiêm vào buồng dịch kính 0,5mg ranibizumab mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng đầu. Sau mỗi lần điều trị bệnh nhân sẽ được đánh giá lại thị lực, khám đáy mắt và OCT. Chỉ định tiêm tiếp tục sẽ được dựa vào các tiêu chuẩn giảm ≥ 5 chữ so lần điều trị ban đầu và/hoặc dịch mới xuất hiện hay tồn tại dai dẳng dưới võng mạc hoặc biểu mô sắc tố, hoặc phù trong võng mạc biểu hiện trên OCT. Thị lực (visual acuity: VA) và độ dày võng mạc trung tâm (central retinal thickness: CRT) trung bình được đánh giá ở thời điểm ban đầu và so sánh sau 1, 2, 3 tháng tiêm và 12 tháng.



Biểu đồ 1. Thị lực tại thời điểm ban đầu của đối tượng nghiên cứu

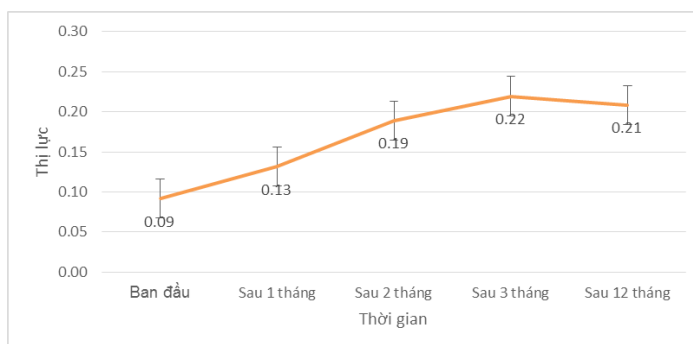
Tại thời điểm ban đầu, đa số mắt có $VA \leq 0,1$ (chiếm 87%), trong đó 7 mắt có $VA = 0,1$. VA cao nhất chỉ là 0,2 gặp ở 2 mắt.



Biểu đồ 2. Độ dày võng mạc trung tâm tại thời điểm ban đầu của đối tượng nghiên cứu

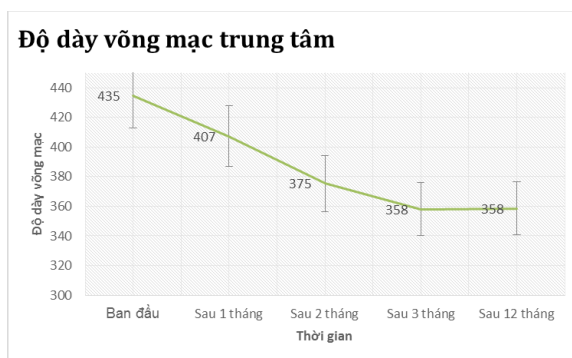
Tất cả các mắt đều có độ dày võng mạc trung tâm $\geq 300\mu$. Trong đó, chỉ có 5 mắt (22%) độ dày là 300μ . 8 mắt $> 500\mu$ và có 1 mắt là 620μ .

3.2. Kết quả điều trị



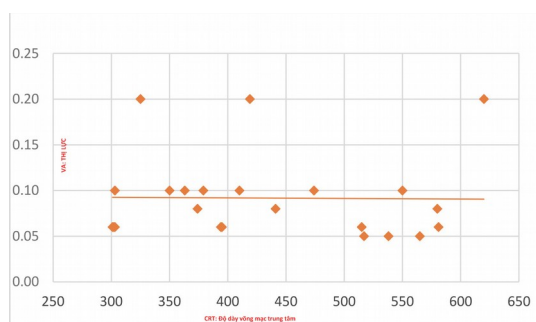
Biểu đồ 3. Thị lực trung bình tại thời điểm ban đầu và sau 1, 2, 3 và 12 tháng

Thị lực trung bình ban đầu là 0,09. Sau 1 tháng, 2 và 3 tháng tiêm thuốc, thị lực trung bình đạt tương ứng là 0,13, 0,19 và 0,22. Tại thời điểm 12 tháng, thị lực ổn định 0,21. Trong đó, 19 mắt (đạt 83%) thị lực ổn định và cải thiện. Đặc biệt, 1 mắt thị lực tăng từ 0,08 lên 0,8 ở tháng thứ 3 và ổn định đến tháng thứ 12, 1 mắt thị lực tăng tương ứng từ 0,2 lên 0,67. Như vậy, chỉ có 8% tăng trên 15 chữ. 4 mắt VA giảm từ 0,1 xuống 0,05 (17%). So sánh kết quả thị lực ban đầu và sau 3 tháng điều trị có sự khác biệt rõ rệt với $p=0,03$. Tương tự như vậy, sau 12 tháng, với $p=0,029$. Tuy nhiên, sự khác biệt về thị lực sau 1 tháng và 2 tháng điều trị không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

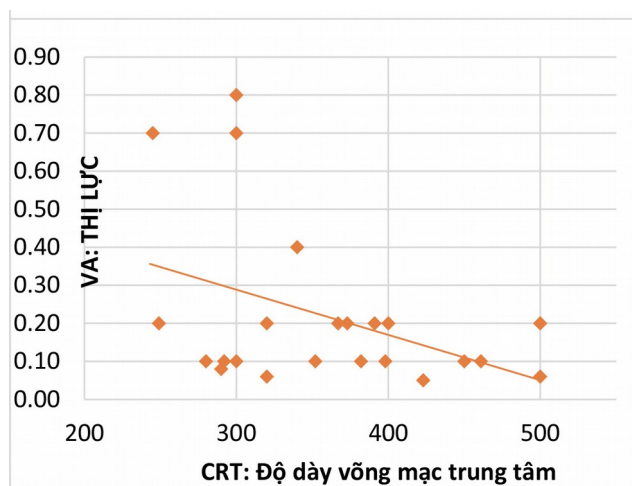


Biểu đồ 4. Độ dày hoàng điểm ở thời điểm ban đầu và sau 1, 2, 3 và 12 tháng

Độ dày võng mạc trung tâm trung bình tại thời điểm ban đầu là 435μ. Sau 1 tháng tiêm ranibizumab nội nhãn đã giảm xuống còn 407μ, tiếp tục giảm còn 358μ sau 3 tháng và đến tháng thứ 12 là 358μ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh độ dày võng mạc trung tâm trước và sau 3, 12 tháng điều trị ($p=0,005$ và $p=0,016$).



Biểu đồ 5. Mối liên quan giữa độ dày hoàng điểm và thị lực trung bình ở thời điểm ban đầu



Biểu đồ 6. Mối liên quan giữa độ dày võng mạc trung tâm và thị lực trung bình tại thời điểm 3 tháng

Kết quả cho thấy có mối tương quan nghịch giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm tại thời điểm ban đầu với sau 3 tháng điều trị và ở thời điểm 12 tháng ($p=0,04$ và $p=0,008$).

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại thời điểm ban đầu thị lực trung bình là 0,09. Trong đó có tới 13 mắt (56%) có thị lực giảm $< 0,1$. Trong nghiên cứu của Malgorzata và cộng sự [7], thị lực

ban đầu là $0,23 \pm 0,15$. Cũng trong nghiên cứu này, thị lực sau mũi tiêm thứ nhất đạt $0,32 \pm 0,21$ và sau 3 tháng và 12 tháng thị lực tương ứng là $0,34 \pm 0,21$ và $0,31 \pm 0,19$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các kết quả đạt được sau 3 và 12 tháng tương ứng là 0,13, 0,22 và 0,21. Như vậy, thị lực ban đầu và sau điều trị ở các bệnh nhân nghiên cứu của Malgorzata và cộng sự cao hơn của chúng tôi. Điều này có thể lý giải là do trình độ y học cũng như trang thiết bị y tế của chúng ta chưa phát triển nên việc phát hiện sớm bệnh còn hạn chế. Hơn nữa hiểu biết của bệnh nhân ở nước ta còn hạn chế, ở độ tuổi như vậy cho là giảm thị lực do đục thể thủy tinh nên không đi khám chuyên khoa sớm. Tỷ lệ thị lực được cải thiện và ổn định trong nghiên cứu của Malgorzata cũng như trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 92% và 83%. Sự khác biệt này có thể là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm nhiều mắt có tổn thương hoàng điểm nặng nên thị lực ban đầu thấp, do vậy sự cải thiện và ổn định thị lực cũng khó khăn hơn. Cũng với lý giải như vậy, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 8% (2 mắt) thị lực tăng được 16 chữ trở lên, trong khi tác giả có đến 32% cải thiện 15 chữ hoặc hơn. Nghiên cứu MARINA [1] cũng đã lý giải cho điều này, đối với thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt có tổn thương tối thiểu hoặc ẩn thì việc tăng thị lực sau điều trị trung bình là 7,2 chữ. Trong khi những trường hợp thị lực < 20/200 thì tăng được khoảng 8 chữ là điều khó có thể đạt được. Trái lại, các trường hợp thị lực < 20/40 thì việc tiêm ranibizumab nội nhãn là điều rất lý tưởng để duy trì chức năng đọc và lái xe.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thị lực trước điều trị và sau tiêm mũi thứ nhất và thứ hai khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, sau mũi tiêm thứ 3 và sau 12 tháng, thị lực đã cải thiện rõ rệt so trước điều trị với p lần lượt là 0,03 và 0,029. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu một số tác giả. Điều này cho ta thấy liệu trình điều trị tiêm nội nhãn mỗi tháng 1 lần trong vòng 3 tháng liên tục là cần thiết dù kết quả khám lâm sàng và OCT có ổn định [1], [7], [9].

Độ dày võng mạc trung tâm của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị trung bình ban đầu là 435 μ . Sau tiêm mũi thứ nhất, độ dày võng mạc trung tâm giảm xuống còn 407 μ , sau mũi tiêm thứ 3 và sau 12 tháng còn 358 μ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 4 mắt có độ dày võng mạc

trung tâm thấp nhất là 300 μ . Nghiên cứu của Malgorzata và cộng sự trên nhóm bệnh nhân có độ dày võng mạc trung tâm ban đầu là $351,12 \pm 74,15\mu$, các giá trị độ dày võng mạc trung tâm sau tiêm tương ứng là $221,96 \pm 60,85\mu$, $200,80 \pm 47,36\mu$ và $213,16 \pm 44,37\mu$. Tỷ lệ những mắt có độ dày võng mạc trung tâm hơn 200 μ ở thời điểm ban đầu là 100%, sau tiêm mũi thứ nhất là 48%, sau mũi thứ 2 là 40%, sau mũi thứ 3 là 40% và sau 12 tháng là 56%. Nghiên cứu của Geeta A và cộng sự [7], độ dày võng mạc trung tâm ban đầu là 393,9 μ và ở tháng thứ 12 là 216,1 μ ($p < 0,001$). Như vậy, kết quả các nghiên cứu trên cũng phù hợp nhận xét của chúng tôi. Sau điều trị, độ dày võng mạc trung tâm giảm dần cho đến tháng thứ 3 và ổn định sau 12 tháng theo dõi với p lần lượt là 0,005 và 0,016. Tuy nhiên, độ dày võng mạc trung tâm trung bình ban đầu cũng như ở thời điểm 12 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi là cao hơn của tác giả khác. Điều này có thể lý giải là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN được phát hiện bệnh và điều trị muộn hơn nên độ dày võng mạc trung tâm ban đầu cũng lớn hơn và mức độ giảm cũng ít hơn. Một số ý kiến cho rằng liệu có mối liên hệ giữa độ dày võng mạc trung tâm và thời gian mắc bệnh hay không ?. Đây là vấn đề này cần được nghiên cứu thêm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước điều trị và sau 3 mũi tiêm, thị lực, độ dày võng mạc trung tâm trung bình tương ứng là 0,09/435 μ và 0,22/358 μ . Sau 3 mũi tiêm, đa số mắt bệnh nhân có giá trị thị lực trong khoảng 0,1 đến 0,2 và độ dày võng mạc trung tâm chủ yếu dưới 400 μ . Có mối tương quan nghịch giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm tại thời điểm ban đầu và sau 3 tháng điều trị ($p=0,04$ và $p=0,008$). Như vậy, độ dày võng mạc trung tâm càng lớn thì thị lực càng giảm. Kết quả nghiên cứu của Malgorzata và cộng sự [7] cũng cho thấy có mối tương quan tương tự ở thời điểm 3 tháng và 12 tháng với $p=0,03$ và $p=0,047$. Kết quả nghiên cứu PrONTO [7] cho thấy có mối liên hệ giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm ở tháng thứ 2, 3 và 12. Fung và cộng sự [7] nhận thấy có sự giảm độ dày võng mạc trung tâm ở tháng thứ 1 và tăng thị lực ở tháng thứ 2 và 3. Tác giả cũng cho rằng sau khi điều trị ranibizumab, nếu có sự tái diễn của dịch dưới võng mạc là dấu hiệu báo trước giảm thị lực. Hiệu quả tức thì của việc điều trị này là sự thoái lui của dịch trong và dưới võng mạc. Kiss và cộng sự

cho rằng ranibizumab làm giảm hoạt động rò dịch của mạng lưới tân mạch, kích thước của ổ phù nhỏ dần đã tác động trực tiếp vào tổn thương biểu mô sắc tố cũng như hình thể của võng mạc. Chính yếu tố này đã tác động tích cực lên chức năng thị lực trong 3 tháng đầu điều trị ở 80% trường hợp. Tuy nhiên, các tác giả cũng thống nhất cho rằng vấn đề này cần phải được nghiên cứu thêm với số mẫu lớn hơn nhiều và có tính đến yếu tố thể tích của vùng phù. Trong quá trình tiêm nội nhãn, chúng tôi không gặp bất cứ một biến chứng nào xảy ra tại chỗ cũng như toàn thân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số mũi tiêm trung bình là 3,7 mũi tiêm, thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Malgorzata và cộng sự [7] là 6 mũi trong 12 tháng. Nghiên cứu của Brown DM và cộng sự [2] có số lần tiêm là 3,79 mũi và thị lực đạt được sau 12 tháng tăng trên 15 chữ chỉ có 11% và có đến 75% giảm 15 chữ. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi với số mũi tiêm trung bình là 3,7 mũi và tăng 15 chữ chỉ đạt 8%. Tác giả giải thích cho kết quả thị lực thấp như vậy là do tần suất theo dõi thấp hoặc bệnh nhân không tuân thủ theo liệu trình điều trị, do đó, số mắt được phát hiện bệnh tái diễn để tiêm bổ sung cũng giảm theo. Hơn nữa, ở nước ta tình trạng thuốc ranibizumab không đảm bảo liên tục do chế độ bảo hiểm nên trong 1 số trường hợp đã bỏ lỡ mũi tiêm. Tuy nhiên, tất cả các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều được tiêm 3 mũi liên tục trong 3 tháng đầu. Michell P và cộng sự [8] cho rằng có sự khác nhau rất lớn về số mũi tiêm giữa các cá thể, trung bình dao động từ 1 - 23 mũi trong thời gian theo dõi 2 năm tùy theo từng phác đồ điều trị. Các tác giả đều thống nhất khẳng định việc theo dõi hàng tháng và tuân thủ tái khám là rất cần thiết cho mỗi trường hợp cụ thể để điều trị kịp thời nhằm duy trì bệnh ổn định.

5. Kết luận

Tiêm ranibizumab nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt đã cải thiện và duy trì thị lực, giúp bệnh nhân tránh khỏi tình trạng mù lòa. Giảm số lượng mũi tiêm nhưng vẫn duy trì được thị lực là điều các nghiên cứu đang hướng tới. Theo dõi chặt chẽ theo từng tháng và tuân thủ theo phác đồ điều trị là điều rất cần thiết để phát hiện dấu hiệu

tái phát của bệnh nhằm đưa ra phương án tiêm bổ sung kịp thời nhất để duy trì thị lực.

Tài liệu tham khảo

1. Boyer DS et al (2007) *Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular denegeration*. Ophthalmology 114: 242-252.
2. Brown DM et al (2006) *The Anchor study group: ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular denegeration*. N Engl J Med 355: 1432-1444.
3. Fung AF Lalwani GA, Rosenfiel (2007) *An optical coherence tomography- guided, variable dosing regime with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 143: 566-583.
4. Geeta A et al (2009) *A variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-Related macular degeneration: The pronto study*. Am J Ophthalmol 148: 43-58.
5. Kiss ChG, Geizenauer W et al (2009) *Evaluation of ranibizumab - induced changes in high-resolution optical coherence tomographic retinal morphology and their impact on visual function*. Investigative Ophthalmology and Visual Science 50: 2376-2383.
6. Lawani GA, Rosenfeld PJ, Fung AF et al (2009) *A variable - dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular denegeration: The PrONTO study*. Am J Ophthalmol 148: 43-53.
7. Malgorzata Figurska et al (2011) *Effectiveness of ranibizumab intravitreal injections for exudative age-related macular degeneration treatment: 12 month outcomes*. Med Sci Monit 17(9): 485-490.
8. Michell P et al (2010) *Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular denegeration: evidence from clinical trials*. Br J Ophthalmol 94: 2-13.
9. Rober L, Johnston et al (2010) *A retrospestive study of ranibizumab treatment regimes for neovascular age - related macular denegeration in Australis and United Kingdom*. Br J Ophthalmol 74: 12-19.