

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**ĐẶNG TRẦN ĐẠT**

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SỬ DỤNG BEVACIZUMAB TIÊM  
NỘI NHÃN ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA  
HOÀNG ĐIỂM TUỔI GIÀ THỂ TÂN MẠCH**

**Chuyên ngành: NHÃN KHOA**

**Mã số : 62720157**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

# CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Đỗ Như Hân**

**Phản biện 1:**

**Phản biện 2:**

**Phản biện 3:**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi giờ ngày tháng năm 2017.*

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (aged-related macular degeneration-AMD) là nguyên nhân gây mù hàng đầu với người trên 50 tuổi ở các nước phát triển và là nguyên nhân gây mù quan trọng ở các nước đang phát triển. Tại Việt nam tuy chưa có số liệu thống kê chính thức nhưng với việc tuổi thọ trung bình tăng lên đáng kể tình hình các bệnh tật liên quan đến tuổi già trong đó có bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già có xu hướng ngày càng tăng mạnh.

Các biện pháp điều trị trước đây đều chủ yếu để bảo tồn thị lực sau điều trị. Gần đây, việc phát hiện ra vai trò quan trọng của yếu tố tăng sinh tế bào nội mạc A (VEGF-A) trong quá trình hình thành tân mạch đã mở ra một hướng điều trị hoàn toàn mới tác động chọn lọc trực tiếp đến nguyên nhân gây bệnh đem lại nhiều hi vọng cho người bệnh. Đó là sử dụng các thuốc ức chế VEGF để điều trị bệnh. Trên lâm sàng, một số thuốc ức chế VEGF đã được chứng minh có giá trị tích cực trong việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Thuốc bevacizumab (Avastin) là một kháng thể toàn phần có khả năng ức chế tất cả isoform của VEGF-A cũng cho những kết quả điều trị cải thiện thị lực rõ rệt sau điều trị và được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trên toàn thế giới từ năm 2005. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy thuốc có hiệu quả điều trị tốt ít các tác dụng phụ nghiêm trọng và giá thành điều trị tương đối rẻ.

Cho đến nay vẫn chưa có một nghiên cứu nào tại Việt nam về hướng điều trị mới này vì vậy chúng tôi quyết định tiến hành “Nghiên cứu kết quả sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch” nhằm ba mục tiêu được trình bày dưới đây:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.*
- 2. Đánh giá kết quả của Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.*
- 3. Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.*

## **2. Những đóng góp mới của luận án:**

- Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá tổng thể về kết quả điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng tiêm nội nhãn thuốc bevacizumab ở Việt Nam.
- Nghiên cứu áp dụng thiết kế thử nghiệm lâm sàng, đo lường lặp lại qua nhiều điểm thời gian để đưa ra kết quả có độ tin cậy, tính chính xác về kết quả điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng tiêm nội nhãn thuốc bevacizumab trên cả 3 hình thái tân mạch chính của bệnh về cả giải phẫu (độ dày của võng mạc trung tâm vùng hoàng điểm) và chức năng (thị lực của mắt sau điều trị) cũng như diễn biến của thị lực và mức độ giảm phù của võng mạc trung tâm theo thời gian và các tai biến, biến chứng của phương pháp điều trị.
- Nghiên cứu xây dựng quy trình điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng tiêm nội nhãn với các liệu trình điều trị phù hợp với điều kiện y tế và thể bệnh lâm sàng tại Việt Nam.
- Nghiên cứu cung cấp các số liệu dự báo về hiệu quả điều trị của tiêm nội nhãn (thông qua thị lực và chiều dày võng mạc) cũng như các yếu tố ảnh hưởng/tiên lượng kết quả điều trị trên bệnh nhân tại Việt Nam.

## **3. Bố cục của luận án:**

Luận án gồm 110 trang, gồm 4 chương. Đặt vấn đề (3 trang); Chương 1: Tổng quan (31 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (18 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (32 trang), Chương 4: Bàn luận (22 trang), Kết luận và khuyến nghị (3 trang).

Ngoài ra còn có: phần tài liệu tham khảo, 2 phụ lục, bảng, biểu đồ, hình ảnh minh họa kết quả của phương pháp điều trị.

## **CHƯƠNG 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già và các thể lâm sàng**

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (AMD) là một bệnh lý bán phần sau của mắt đã được biết đến từ rất lâu là một bệnh gây mù lòa chính ở các

bệnh nhân trên 50 tuổi ở các nước phát triển cũng như đang phát triển. Trên lâm sàng bệnh có hai thể thoái hóa:

*Thể khô:* Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể khô thường gặp nhiều hơn so với thể tân mạch. Đó là tình trạng mất các tế bào biểu mô sắc tố đi kèm với mất các thụ thể cảm quang và thoái hóa các mao mạch hắc mạc phía dưới. Tiến triển của các hình thái teo thường lan rộng trên bề mặt. Tiến triển này thường chậm nhưng liên tục và không thể ngăn hay hạn chế. Tân mạch thường xuất hiện trong hình thái teo với tỷ lệ từ 10-20% trong vòng 5 năm.

*Thể ướt hay còn gọi thể tân mạch:* Thể bệnh được biểu hiện bằng bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc, tân mạch dưới võng mạc, gây phù xuất huyết và phá hủy nhanh chức năng của hoàng điểm.

Dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng có thể phân theo các hình thái của tân mạch như sau:

**Tân mạch nhìn thấy:** Các tân mạch có nguồn gốc từ hắc mạc xuyên qua màng Bruch và phát triển xuống ở dưới biểu mô sắc tố và/ hoặc dưới lớp võng mạc cảm thụ. Các tân mạch nhìn thấy là hình thái được nghiên cứu nhiều nhất của bệnh nhưng chỉ chiếm khoảng 20% thể xuất tiết. Chụp mạch huỳnh quang cho thấy tân mạch dưới dạng một màng tân mạch phát triển từ một mạch nuôi. Từ mạch chính này các nhánh sẽ phân ra theo hình giẻ quạt. Màng tân mạch sớm đôi khi được thay thế bởi một vùng tăng huỳnh quang ở thì sớm thường trước giây thứ 30 và ngấm tối đa ở thì muộn. Trên OCT, tân mạch nhìn thấy cho một hình ảnh theo quy luật tăng độ dày của lớp được tạo bởi các thụ thể cảm quang và biểu mô sắc tố. Thường gặp nhất là vùng này bị phù lên do phù hoàng điểm và trong những ca điển hình thì có bong thanh dịch võng mạc. Phía sau của lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang chúng ta có thể thấy hình ảnh hơi mờ của các cấu trúc phía dưới. Tân mạch hắc mạc nhìn thấy là những tân mạch hoạt tính do đó thường tiến triển nhanh lên bề mặt và lan rộng. Nếu không được điều trị tất cả các nghiên cứu đều cho thấy tiên lượng xấu của tân mạch hắc mạc tiến triển theo quy luật tạo thành sẹo hình đĩa.

**Tân mạch hắc mạc ẩn:** Các tân mạch ẩn là những tân mạch hắc mạc chưa phát triển qua lớp biểu mô sắc tố nên khó định vị trên chụp mạch

huỳnh quang thường, có thể định vị rõ hơn trên chụp huỳnh quang ICG. Các tân mạch ần gặp nhiều hơn tân mạch nhìn thấy chiếm từ 60 – 85% các ca tân mạch. Chụp mạch huỳnh quang tân mạch cho thấy hình ảnh huỳnh quang không đồng nhất tiến triển kèm theo tỏa lan huỳnh quang muộn. Các dấu hiệu huỳnh quang thường gặp nhất là các điểm tăng huỳnh quang nhỏ rải rác gọi là pin-points. OCT đánh giá tân mạch ần sẽ cho thấy phù hoàng điểm hoặc bong thanh dịch võng mạc kín đáo. Tân mạch có thể tạo nên hình ảnh tăng phản quang ở lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang. OCT có giá trị nhất trong việc xác định chính xác bong biểu mô sắc tố kèm theo. Tiên lượng của tân mạch ần thường không tốt, hầu hết các nghiên cứu cho thấy tiến triển tự nhiên gây giảm thị lực trầm trọng trong vòng một năm ở 65% số trường hợp.

**Tân mạch hỗn hợp:** Thể này hay gặp và có các đặc điểm về lâm sàng và hình thái học pha trộn của cả 2 thể trên, có thể phân thành 2 thể nhỏ là thể hỗn hợp chủ yếu tân mạch hiện và thể hỗn hợp chủ yếu tân mạch ần.

### **1.2.1. Cơ chế sinh tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già**

Mặc dù nhiều khía cạnh về sinh bệnh học của thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đến nay còn chưa hoàn toàn sáng tỏ nhưng hàng loạt các thay đổi ở màng Bruch, mao mạch hắc mạc và BMST được cho là các yếu tố kích thích tạo tân mạch hắc mạc. Nhân tố chính của quá trình hình thành tân mạch hắc mạc là sự rối loạn bài tiết chuỗi peptid VEGF thông qua các yếu tố có vai trò điều hòa việc bài tiết này như thiếu oxy hay hoạt hóa các yếu tố viêm.

### **1.2.2. Vai trò của VEGF trong bệnh sinh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch**

Vai trò trung tâm của VEGF được nhận thấy rõ trong bệnh lý tân mạch ở mắt, đặc biệt là trong bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Các nghiên cứu đã củng cố mối liên quan giữa VEGF và thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Ở chuột người ta tìm thấy đồng phân VEGF 120 trên các màng tân mạch. VEGF 164 là đồng phân chính gây tân mạch trước võng mạc ở chuột mới sinh. Các nghiên cứu mô học cho thấy VEGF được coi như một yếu tố điều phối chính sự phát triển các tân

mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Sự tiết VEGF bởi BMST được phân cực hóa và hướng về phía cực đáy của các tế bào BMST, có nghĩa là về phía hắc mạc. Mức độ VEGF ở bề mặt này cao hơn 2 đến 7 lần so với cực đỉnh của các tế bào BMST. Trên lâm sàng, nồng độ VEGF trong máu tăng ở bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già so với nhóm chứng. Rất nhiều nghiên cứu đều chứng minh có sự tăng biểu hiện của VEGF trong các màng tân mạch thu được từ mổ tử thi hoặc mảnh cắt từ phẫu thuật. Từ năm 1996, xét nghiệm hóa mô miễn dịch trên các lát cắt đông lạnh thu được từ 8 màng tân mạch sau phẫu tích đã tìm thấy sự đánh dấu mạnh VEGF ở các vùng giàu tưới máu. Cùng năm đó, Kvantá đã chứng minh có sự tăng biểu hiện mRNA và protein VEGF ở màng tân mạch sau phẫu thuật trên 18 mắt và dương tính mạnh với 2 đồng phân là VEGF 121 và VEGF 165. Những nghiên cứu trên những mắt tử thi mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cho thấy nồng độ VEGF ở lớp BMST và lớp nhân ngoài cao hơn đáng kể so với những mắt ở người không bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở nhóm chứng. Dựa vào kết quả của các nghiên cứu trên, có thể kết luận rằng tăng nồng độ VEGF dẫn đến các bệnh lý gây tân mạch tại mắt trong đó có thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và việc ức chế các tác động của VEGF có thể ngăn chặn tiến triển của bệnh lý này.

#### **1.4. Bevacizumab và ứng dụng trên lâm sàng**

##### **1.4.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm**

Nghiên cứu tiền lâm sàng trong lĩnh vực nhãn khoa liên quan đến bevacizumab cũng đã được tiến hành. Bevacizumab được chứng minh đi qua toàn bộ chiều dày võng mạc trong vòng 24h sau tiêm nội nhãn tập trung ở cơ quan đích là các mao mạch hắc mạc. Điều này làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của thuốc trên lâm sàng. Trên mắt người, thời gian bán thải trừ của thuốc dao động từ 6,7 đến 9,82 ngày Theo Beer và cộng sự một liều tiêm nội nhãn của thuốc có tác dụng ức chế VEGF ở mắt điều trị ít nhất là 4 tuần.

Trên thực nghiệm không ghi nhận được độc tính của thuốc với nhiều loại tế bào và cho thấy thuốc không gây độc với võng mạc ngay cả ở liều cao nhất (5mg). Trên người, sau khi tiêm nội nhãn, thuốc có thể đi vào

hệ tuần hoàn chung tuy nhiên với lượng rất thấp là  $1430 \pm 186$  ng/ml không gây độc cho cơ thể.

#### 1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

Năm 2005, Rosenfeld lần đầu tiên đã công bố kết quả cải thiện thị lực sau tiêm nội nhãn bevacizumab trên bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Các kết quả ngắn hạn đã cho thấy hiệu quả tốt của tiêm nội nhãn bevacizumab trên các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già với tất cả các thể khác nhau. Trong các nghiên cứu có thời gian theo dõi lâu dài hơn bevacizumab vẫn tiếp tục duy trì sự cải thiện dài hạn về chức năng thị lực và giải phẫu.

#### 1.4.3. Một số nghiên cứu điển hình về hiệu quả điều trị bevacizumab

##### **Nghiên cứu PACORES (Pan-American Collaborative Retina Study)**

Nghiên cứu đã chứng minh tiêm bevacizumab liều 1,25mg và 2,5 mg theo liệu trình PRN có khả năng ổn định và cải thiện về chức năng và giải phẫu khi điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trong 24 tháng. Nghiên cứu cũng không ghi nhận sự khác biệt về hiệu quả điều trị về chức năng và giải phẫu của 2 mức liều bevacizumab 1,25mg và 2,5 mg tuy nhiên ở nhóm được sử dụng liều 2,5mg có xu hướng tăng các biến cố bất lợi toàn thân.

**Nghiên cứu ABC (The Avastin® (bevacizumab) for choroidal neovascularisation (ABC) trial)**

Nghiên cứu đã đưa ra kết luận việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng tiêm bevacizumab nội nhãn liều 1,25mg cho kết quả tốt hơn điều trị chuẩn bằng PDT hay pegaptanib với tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp.

**Nghiên cứu CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials)**

Đây là nghiên cứu so sánh đối đầu giữa ranibizumab và bevacizumab về hiệu quả điều trị khi sử dụng tiêm nội nhãn cho bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cho thấy sự cải thiện thị lực trung bình so với trước điều trị của bevacizumab và ranibizumab là



tương tự nhau ở 2 nhóm tiêm hàng tháng (tương ứng là +8 chữ và +8,5 chữ) và ở 2 nhóm tiêm PRN (tương ứng là +5,9 chữ và +6,8 chữ).

#### **1.4.4. Tác dụng không mong muốn**

Các biến chứng này được chia làm 2 nhóm: nhóm biến chứng tức thời và nhóm biến chứng muộn. Các biến chứng tức thời của bevacizumab chủ yếu liên quan đến quy trình vô khuẩn, kỹ thuật tiêm nội nhãn; trong khi các biến chứng muộn đa số liên quan đến dược động học, bản chất cũng như tính chất nặng của bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Trong nghiên cứu lâm sàng tại Mỹ năm 2011 thu thập số liệu trên 6154 bệnh nhân, với tổng cộng 40903 mũi tiêm. Sau 2 năm theo dõi nghiên cứu cũng đưa ra tỷ lệ mắc một trong các biến chứng trên đối với một mũi tiêm nội nhãn lần lượt là 0,09%, 0,1%, 0,06%, 0,11%, 0,23% đối với viêm mủ nội nhãn, bong võng mạc có rách, rách võng mạc, viêm màng bồ đào và xuất huyết dịch kính.

Trong nghiên cứu toàn cầu về mức độ an toàn của tiêm nội nhãn Bevacizumab đã đưa ra kết luận tiêm nội nhãn bevacizumab an toàn trong thời gian nghiên cứu bước đầu.

#### **1.4.5. Vai trò điều trị của bevacizumab trong bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch**

Các nghiên cứu tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đã cung cấp những bằng chứng cho thấy cải thiện thị lực trong mọi thể tân mạch. Kể từ khi được thực hiện lần đầu vào năm 2005, việc sử dụng bevacizumab trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch ngày càng trở nên phổ biến. Liều thường được sử dụng là 1,25mg. Hiệu quả điều trị tốt của bevacizumab trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đã được nhiều nghiên cứu khẳng định. Điều này đã dẫn tới sự chấp thuận phê duyệt sử dụng bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trong bệnh viện tại một số quốc gia như Ấn Độ, Thái Lan và gần đây nhất là Pháp.

## CHƯƠNG 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong thời gian từ 1/2012 đến 12/2014.

**2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:** (i) Bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch hoạt tính theo tiêu chuẩn chẩn đoán được mô tả ở phần dưới; (ii) Bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên; (iii) Bệnh nhân có tân mạch/ tổn thương do tân mạch phải bao trùm vùng hố hoàng điểm; và (iv) Bệnh nhân có các môi trường tại mắt phải trong & đồng tử giãn đủ để chụp đáy mắt tốt.

**2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:** (i) Bệnh nhân có mắt độc nhất; (ii) Bệnh nhân đã được điều trị bệnh bằng các phương pháp khác; (iii) Bệnh nhân có tổn thương xơ hoặc teo võng mạc, rách BMST vùng hoàng điểm; (iv) Bệnh nhân có tiền sử mổ bong võng mạc, lỗ hoàng điểm, cắt dịch kính; (v) Bệnh nhân bị cận thị ở mắt nghiên cứu  $\geq 6$  đi-ốp.

### 2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán tân mạch:

Theo Cohen Y dựa trên các tiêu chí sau: Trên lâm sàng khi có xuất tiết và/hoặc xuất huyết võng mạc và test Amler dương tính. Chẩn đoán xác định khi bệnh nhân có dò thuốc trên chụp kí mạch huỳnh quang và có biến đổi trên chụp OCT: phù hoàng điểm hay có dịch dưới võng mạc, bong biểu mô sắc tố, nang dưới võng mạc.

### 2.1.4. Chia nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân trong nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm với hai liệu trình tiêm tùy biến theo cá thể (PRN) và tiêm liều nạp và tùy biến (LD) nhằm đánh giá hiệu quả điều trị chung của thuốc và của từng liệu trình sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

**Tiêm tùy biến theo cá thể (PRN):** Bệnh nhân được tiêm một mũi đầu tiên và được theo dõi đánh giá định kỳ hàng tháng về giải phẫu và chức năng và tiêm theo đáp ứng của bệnh nhân. Bệnh nhân được dừng tiêm khi ổn định về giải phẫu và chức năng sau 2 lần khám liên tiếp.

**Tiêm liều nạp và tùy biến (LD):** Bệnh nhân được tiếp liên tiếp 3 mũi đầu tiên hàng tháng và sau đó được theo dõi và đánh giá về giải phẫu và chức năng để tiêm tùy biến theo đáp ứng của bệnh nhân. Bệnh nhân được dừng tiêm khi ổn định về thị lực và giải phẫu sau 2 lần khám liên tiếp.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có phân bổ ngẫu nhiên.

### 2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính dựa trên công thức so sánh mẫu hai tỷ lệ.

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cho một nhóm       $z_{1-\alpha/2}$ : hệ số tin cậy.

$\alpha$ : mức ý nghĩa       $1-\beta$ : lực mẫu

$P_1$ : ước lượng tỉ lệ cải thiện thị lực trong nhóm 1.

$P_2$ : ước lượng tỉ lệ cải thiện thị lực trong nhóm 2.

$\bar{P}$ :  $(P_1 + P_2)/2$

Thay các hệ số với  $\alpha = 0,95$ ;  $P_1 = 0,90$ ;  $P_2 = 0,72$ ;  $1-\beta = 0,80$  thì cỡ mẫu  $n = 50$ .

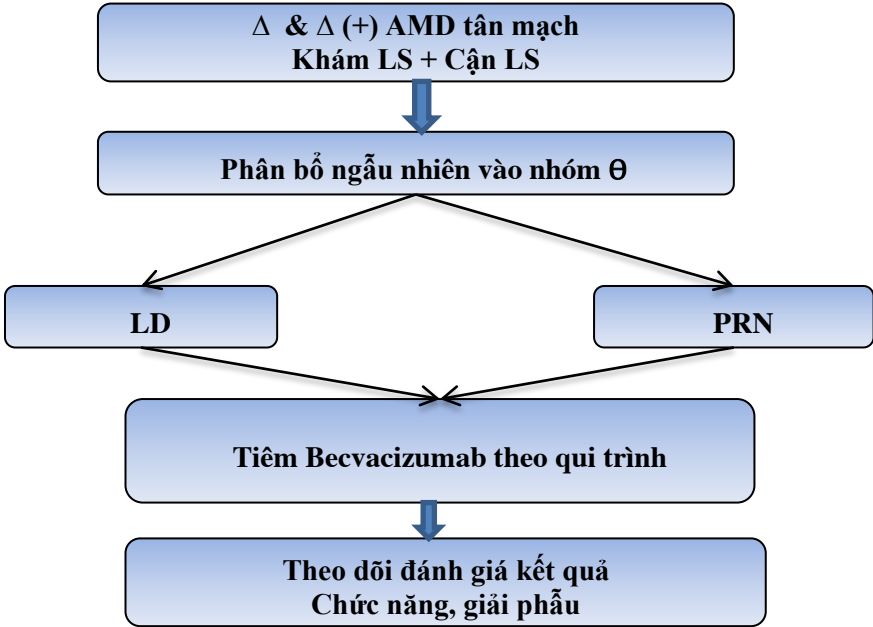
Do vậy số bệnh nhân cho nghiên cứu cả 2 nhóm là  $50 \times 2 = 100$ .

### 2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

Gồm có bảng thị lực LogMAR ETDRS 4m; Test Amsler, Sinh hiển vi đèn khe để khám bệnh cùng với kính soi đáy mắt Volk NC, Kính soi đáy mắt đảo ngược; Máy chụp mạch huỳnh quang kỹ thuật số Carl Zeiss; Máy OCT Circus; thuốc Bevacizumab (Avastin) và bộ dụng cụ tiêm nội nhãn.

### 2.2.4. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo quy trình được thể hiện trong sơ đồ sau:



Cụ thể quy trình gồm 4 bước

**Bước 1:** Lựa chọn bệnh nhân và chẩn đoán xác định tân mạch thể hoạt tính (khám lâm sàng và xét nghiệm CLS)

**Bước 2:** Phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm điều trị: Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên thành hai nhóm lẻ và chẵn. Các bệnh nhân nhóm lẻ được điều trị theo liệu trình tiêm tùy biến PRN. Các bệnh nhân trong nhóm chẵn sẽ được điều trị theo liệu trình tiêm liều nạp LD.

**Bước 3:** Tiêm nội nhãn Bevacizumab. Toàn bộ bệnh nhân đều được tiêm nội nhãn Bevacizumab 1,25mg/0,05ml với qui trình điều trị chuẩn. Sau khi tiêm bệnh nhân được khám đáy mắt để loại trừ các biến chứng và kiểm tra mức độ lưu thông máu của động mạch trung tâm võng mạc và được tra thuốc nhỏ kháng sinh sau khi tiêm và băng che tạm thời trong ngày đầu.

**Bước 4:** Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị: Sau khi tiêm bệnh nhân sẽ được tái khám định kỳ đo thị lực, chụp OCT và chụp mạch kí huỳnh quang để theo dõi và đánh giá điều trị về chức năng thị lực và giải phẫu.

### 2.2.5. Biến số/chỉ số chính của nghiên cứu

**Các chỉ tiêu nghiên cứu chính đánh giá kết quả điều trị bao gồm**

○ Kết quả về chức năng thị lực: Thị lực sau can thiệp điều trị sẽ được so sánh với thị lực trước can thiệp. Sự thay đổi thị lực được đánh giá theo 3 mức độ:

- Tốt khi thay đổi thị lực trước sau  $\geq 0,3$ LogMar.
- Trung bình khi thay đổi thị lực trước sau từ 0 đến 0,3 LogMar.
- Không cải thiện khi thay đổi thị lực  $< 0$  LogMar.

○ Kết quả về giải phẫu: Đánh giá theo sự thay đổi của độ dày trung bình vùng võng mạc trung tâm trên OCT trước và sau can thiệp.

○ Các tai biến và biến chứng của phương pháp:

- Các tai biến do qui trình tiêm: xuất huyết kết mạc; xước giác mạc; chạm thể thủy tinh; trào ngược thuốc và gãy hoặc tắc kim
- Các biến chứng của phương pháp điều trị: viêm giác mạc chấm nông; viêm màng bồ đào; xuất huyết dịch kính; đục thể thủy tinh; bong rách võng mạc; viêm mủ nội nhãn.

**Nhóm biến số về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị:**

• Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả giải phẫu về độ dày trung bình trung tâm võng mạc: nhóm điều trị PRN và LD; hình thái tân mạch: ẩn, hiện và hỗn hợp; kích thước tổn thương đo theo đường kính gai thị

• Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng về thị lực: Nhóm điều trị: PRN và LD; hình thái tân mạch: hiện, ẩn và hỗn hợp; kích thước tổn thương theo cách đo và phân loại như trên

### 2.2.6. Xử lý dữ liệu và phân tích số liệu

**Xử lý số liệu:** Số liệu được thu thập bằng phiếu lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án, sau khi thu thập được làm sạch, mã hóa và xử lý các thông tin trên phiếu điều tra. Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi Data 3.0 và xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0.

**Phân tích số liệu:** Phân tích đơn biến được tiến hành để mô tả đặc điểm hình thái lâm sàng của bệnh. Kiểm định ANOVA lặp lại được sử dụng để kiểm tra hiệu quả điều trị của thuốc qua thời gian. Kiểm định t độc

lập được sử dụng để so sánh một số chỉ số hiệu quả điều trị giữa hai nhóm. Mô hình hồi quy tuyến tính được sử dụng để xác định các nhóm biến số ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Biến độc lập là kết quả về thị lực và giải phẫu, biến phụ thuộc là các liệu trình điều trị, hình thái tân mạch và kích thước tổn thương.

### **2.2.7. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu tuân thủ các qui tắc đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bộ Y tế và được hội đồng Đạo đức bệnh viện Mắt TƯ thông qua cho phép thực hiện.

## **Chương 3 KẾT QUẢ**

### **3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

- Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 67,6 tuổi (std=9,29). Tuổi thấp nhất là 50 tuổi và cao nhất là 88 tuổi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa hai nhóm PRN và nhóm LD. Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 60-75 tuổi (51%).

- Nhìn chung, bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn có tiền sử hút thuốc lá (35%). Tỷ lệ mắc các bệnh như tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, đái tháo đường thấp hơn lần lượt là 32%, 11%, 9%. Đặc biệt tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều không có tiền sử bệnh gia đình.

### **3.2. Hình thái lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu**

- Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu đều có dấu hiệu cơ năng là nhìn mờ (93%). Tỷ lệ các dấu hiệu ám điểm, méo hình, rối loạn màu lần lượt là 45%, 33%, và 5%.

- Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có dấu hiệu xuất huyết (95%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các dấu hiệu thực thể ở hai nhóm PRN và LD ( $p > 0,05$ ).

- Trung bình kích thước xuất huyết là  $1,61 \pm 1,4$  và ở nhóm PRN cao hơn nhóm LD là 0,02 đơn vị đường kính gai thị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước xuất huyết giữa hai nhóm.

- Trung bình kích thước tổn thương  $2,70 \pm 1,59$  và ở nhóm PRN thấp hơn nhóm LD 0,2 đường kính gai thị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước tổn thương giữa hai nhóm.

- Phần lớn tổn thương trên mạch huỳnh quang ở các bệnh nhân trong nghiên cứu là biến đổi BMST với tỷ lệ 61%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang giữa hai nhóm PRN và LD ( $p > 0,05$ ).

- Không có sự khác biệt về phân bố hình thái tân mạch giữa 2 nhóm điều trị.

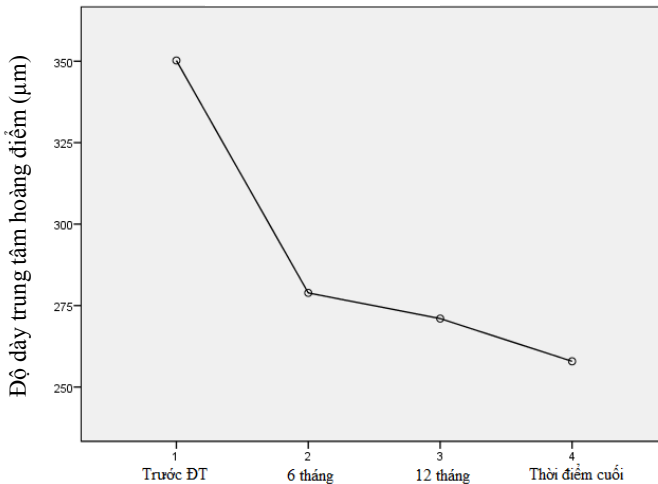
- Thị lực trước điều trị của nhóm nghiên cứu  $1,31 \pm 0,48$  LogMar. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thị lực ban đầu của các đối tượng nghiên cứu trong 2 nhóm LD – PRN ( $t=0,17, df=100, p > 0,05$ )

- Độ dày võng mạc trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu được đo là  $352,32 \pm 101,27 \mu\text{m}$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chiều dày võng mạc trung tâm ban đầu giữa 2 nhóm LD – PRN của các đối tượng trong nghiên cứu này ( $t= 0,21, df=100, p > 0,05$ )

### 3.3. Kết quả điều trị

#### 3.3.1. Kết quả về mặt giải phẫu của toàn thể nhóm nghiên cứu

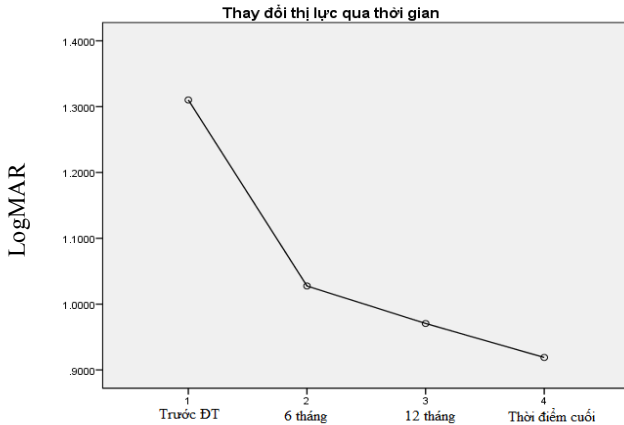
Tại thời điểm trước can thiệp, trung bình độ dày võng mạc là  $352,3\mu\text{m}$  đến thời điểm cuối, độ dày võng mạc giảm còn  $258,2\mu\text{m}$ . So với giá trị của chiều dày võng mạc trung tâm trước can thiệp, tại thời điểm cuối sau can thiệp, chiều dày võng mạc trung tâm giảm  $94,1 \mu\text{m}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $t$ -ghép cặp,  $p < 0,01$ ).



**Biểu đồ 3.2: Giá trị trung bình của độ dày võng mạc trên OCT qua thời gian**

#### 3.3.2. Kết quả về thị lực của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Thị lực trung bình của cả nhóm sau điều trị có cải thiện và được duy trì ổn định trong suốt thời gian theo dõi. Tỷ lệ người bệnh có cải thiện thị lực là 86% trong đó cải thiện thị lực tốt vào thời điểm theo dõi sau cùng là 66%.



**Biểu đồ 3.3: Thay đổi thị lực của toàn thể nhóm nghiên cứu theo thời gian**

### 3.3.3. Tai biến, biến chứng của phương pháp

- Trong thời gian theo dõi các bệnh nhân được tiêm với số mũi tiêm trung bình cho cả nhóm bệnh nhân là  $3,97 \pm 2,22$  mũi tiêm
- Các tai biến chủ yếu liên quan đến kỹ thuật tiêm nội nhãn. Các tai biến trong nghiên cứu có tỉ lệ nhiều nhất là xuất huyết kết mạc (8,56%) và trào ngược thuốc tại chỗ tiêm do bơm thuốc quá nhanh. Các tai biến khác không gặp trong nghiên cứu.
- Viêm giác mạc chàm nông là biến chứng gặp nhiều nhất trong nghiên cứu này với tỉ lệ là 6%. Trong nghiên cứu có duy nhất một trường hợp bị viêm màng bồ đào xuất hiện sau điều trị 7 ngày và đáp ứng tốt với điều trị chống viêm tại chỗ. Các biến chứng nặng khác như bong võng mạc, xuất huyết nội nhãn hay viêm mủ nội nhãn đều không gặp trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

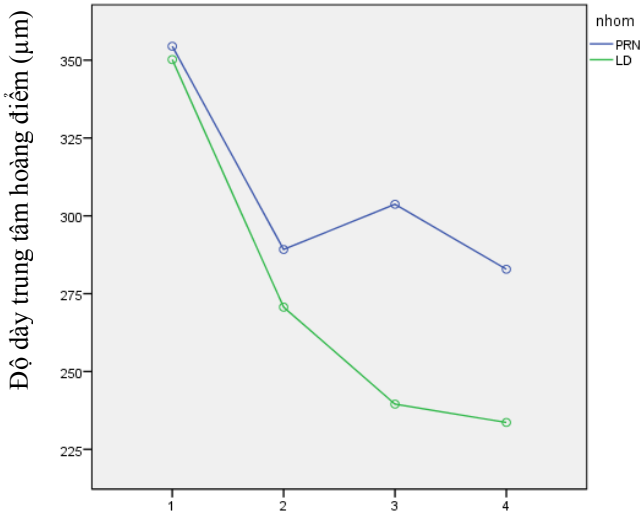
## 3.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

### 3.4.1. Yếu tố ảnh hưởng về giải phẫu

#### 3.4.1.1. Thay đổi độ dày võng mạc theo nhóm điều trị

Mặc dù cả hai nhóm PRN và LD đều có chiều dày võng mạc trung tâm giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (Repeated ANOVA  $p < 0.01$ ), tuy nhiên sự thay đổi trong nhóm LD nhanh hơn so với sự thay đổi trong nhóm PRN. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, kết quả cho thấy thấy chiều dày võng mạc trung tâm sau điều trị của 2 nhóm nói trên lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $t = 2.403$ ,  $p < 0.05$ ).





**Biểu đồ 3.4. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm của hai nhóm điều trị theo thời gian**

### **3.4.1.2. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT theo hình thái tân mạch**

Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm đo trên OCT theo 3 nhóm hình thái tân mạch: tân mạch ẩn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp cho thấy giá trị trung bình của độ dày võng mạc trung tâm trung bình của nhóm tân mạch ẩn luôn thấp nhất so với 2 nhóm hình thái tân mạch còn lại. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê

### **3.4.1.3. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương**

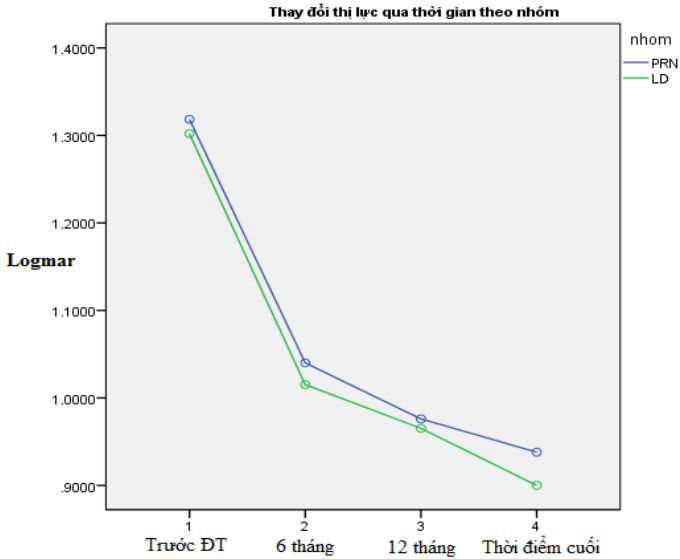
Chiều dày võng mạc trung tâm của cả 3 nhóm kích thước tổn thương đều giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (kiểm định ANOVA lặp lại,  $p < 0.01$ ). Nhóm có tổn thương lớn có giá trị độ dày võng mạc trung tâm trung bình đo trên OCT lớn nhất trong 3 nhóm ở tất cả các thời điểm đo lường. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Mô hình quy hồi đa biến của chiều dày võng mạc trung tâm tại thời điểm cuối với các yếu tố liên quan xét trong mô hình này bao gồm: Giá trị OCT tại thời điểm trước can thiệp, hình thái tân mạch, độ tuổi và giới của bệnh nhân, kích thước tổn thương và nhóm điều trị. Mô hình hồi quy chỉ ra biến có ý nghĩa thống kê là nhóm điều trị ( $p < 0.02$ ).

### 3.4.2. Yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi thị lực

#### 3.4.2.1. Thay đổi thị lực theo nhóm điều trị

Sự thay đổi thị lực qua thời gian theo nhóm điều trị được trình bày trong biểu đồ 3.7. Cả hai nhóm PRN và LD đều có thị lực LogMar giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (Repeated ANOVA  $p < 0.01$ ), tuy nhiên sự thay đổi giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

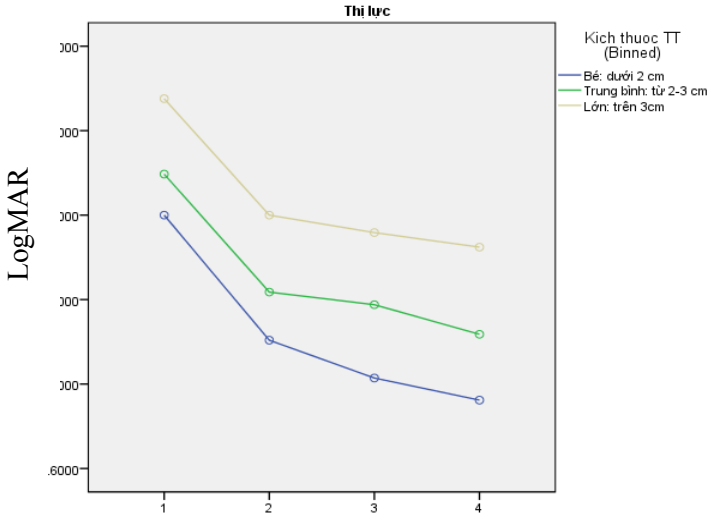


**Biểu đồ 3.7: Thay đổi thị lực LogMar theo nhóm điều trị**

#### 3.4.2.2. Thay đổi thị lực theo thời gian theo hình thái tân mạch

Thị lực trung bình LogMar của cả 3 nhóm hình thái tân mạch đều giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (kiểm định ANOVA lặp lại,  $p < 0.01$ ). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về xu hướng giảm qua thời gian trong 3 nhóm hình thái tân mạch.

### 3.4.2.3. Thay đổi thị lực qua thời gian theo kích thước tổn thương



**Biểu đồ 3.9. Sự thay đổi thị lực LogMar qua thời gian theo phân nhóm kích thước tổn thương.**

Với cả ba nhóm, giá trị trung bình của thị lực logMar đều cải thiện có ý nghĩa thống kê qua thời gian (repeated ANOVA  $p < 0.05$ ) so với trước khi can thiệp. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm có kích thước tổn thương lớn là nhóm luôn có thị lực thực sự thấp nhất trong 3 nhóm.

Mô hình hồi quy đa biến của thị lực LogMar tại thời điểm cuối sau can thiệp với các yếu tố liên quan xét trong mô hình này bao gồm: Giá trị thị lực Logmar tại thời điểm trước can thiệp, hình thái tân mạch, độ tuổi và giới của bệnh nhân, kích thước tổn thương và nhóm điều trị. Mô hình hồi quy chỉ ra 2 biến có ý nghĩa thống kê là thị lực trước can thiệp và kích thước tổn thương. Kích thước tổn thương ban đầu càng lớn thì thị lực LogMar đo ở thời điểm theo dõi cuối càng lớn, nghĩa là thị lực càng kém. Tương tự, mô hình chỉ ra mối quan hệ tỷ lệ thuận giữa thị lực trước can thiệp và sau can thiệp, thị lực trước can thiệp càng kém thì thị lực tại thời điểm cuối sau can thiệp càng kém.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Về hình thái lâm sàng của thoái hoá hoàng điểm tuổi già trong mẫu nghiên cứu

Thoái hoá hoàng điểm tuổi già là một bệnh lý gây tổn thương trầm trọng vùng hoàng điểm- cấu trúc giải phẫu đặc biệt quan trọng trên võng mạc chịu trách nhiệm đến 90% thị lực của con người. Do vậy hoàn toàn phù hợp khi có đến 93% số bệnh nhân trong nghiên cứu có triệu chứng nhìn mờ suy giảm thị lực kèm theo hội chứng hoàng điểm với 3 triệu chứng cơ năng là nhìn mờ, có ám điểm trung tâm và nhìn méo có tỉ lệ phần trăm khá cao lần lượt là 93%, 45% và 33% tương tự như nhận xét trong nghiên cứu AREDS.

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch được đặc trưng bởi sự xuất hiện tân mạch trên nền các tổn thương do quá trình lão hóa tại vùng hoàng điểm. Khi xuất hiện tân mạch cùng với khả năng thích ứng kém của sức cản thành mạch do tăng huyết áp (rất thường xảy ra ở người có tuổi) sẽ gây tăng lưu lượng máu ở mô tân mạch hình thành các xuất huyết hay xuất tiết cứng. Như vậy xuất huyết là dấu hiệu cho sự xuất hiện của tân mạch cũng như biểu hiện mức độ hoạt tính của tân mạch. Xuất huyết là triệu chứng thường gặp nhất trong các triệu chứng thực thể được ghi nhận trong nghiên cứu với tỉ lệ rất cao đến 95%. Kích thước xuất huyết võng mạc trung bình trong nghiên cứu cũng khá lớn với mức 1,61 đường kính gai thị tương ứng với kích thước trung bình của toàn bộ tổn thương võng mạc là 2,70 đường kính gai thị. Đặc điểm này cho thấy mức độ hoạt tính cao của tân mạch trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu cũng như sự tiến triển nặng của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trước khi được chẩn đoán và điều trị.

Chụp mạch huỳnh quang là khám nghiệm cần thiết để chẩn đoán trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Dấu hiệu đặc hiệu của tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang đó là dò huỳnh quang tỏa lan và tăng dần theo thời gian các thì của vòng tuần hoàn tại mắt. Trong nghiên cứu ghi nhận có đến 98% bệnh nhân có dấu hiệu dò huỳnh quang thể hiện tân mạch hoạt tính tại thời điểm trước can thiệp điều trị. Các bệnh nhân có đủ các hình thái tân mạch từ hiện, ẩn đến hỗn hợp. Ngoài ra trên chụp mạch huỳnh quang cũng ghi nhận có đến 61% bệnh nhân có biến đổi BMST biểu hiện của sự tiến triển mạn tính và kéo dài của bệnh (bảng 3.10). Điều này cũng phù hợp với các dấu hiệu thực thể như kích thước tổn thương lớn. Đặc điểm này cho thấy

các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu thường bị bệnh lâu và kéo dài trước khi được chẩn đoán và can thiệp điều trị.

### **4.3. Hiệu quả điều trị**

Tại Việt nam do nhận thức của người dân về bệnh còn chưa cao, các phương tiện điều kiện và nhân lực để chẩn đoán sớm bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở các tuyến còn chưa đủ nên bệnh nhân thường chẩn đoán muộn. Mặt khác thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch là một bệnh gây tổn thương nặng nề vùng hoàng điểm làm giảm thị lực trung tâm trầm trọng nên thị lực trước điều trị của bệnh nhân thấp ( $1,31 \pm 0,48 \log\text{Mar}$ ). Quá trình giảm thị lực này là do các tân mạch vùng hoàng điểm gây phá hủy cấu trúc giải phẫu hoàng điểm nặng nề gây phù nề thoát dịch tại vùng võng mạc trung tâm. Điều này thể hiện rõ trên độ dày võng mạc trung tâm trung bình là  $352,32 \pm 101,27 \mu\text{m}$ .

Việc phân bố ngẫu nhiên các bệnh nhân trong nghiên cứu vào 2 nhóm có 2 liệu trình điều trị khác nhau đã tạo được 2 nhóm bệnh nhân khá tương đồng không có sự khác biệt về các đặc điểm trước điều trị về tuổi, giới thị lực trước điều trị, độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị và kích thước tổn thương giúp loại bỏ được các yếu tố nhiễu.

#### **4.3.1. Kết quả giải phẫu**

Kết quả cải thiện về mặt giải phẫu được ghi nhận rõ rệt trong nghiên cứu. Độ dày võng mạc trung tâm giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị tại tất cả các thời điểm nghiên cứu. Độ dày trung bình vùng võng mạc trung tâm đã giảm được  $94\mu\text{m}$  so với trước can thiệp điều trị. Điều này đã cho thấy việc tiêm nội nhãn Bevacizumab đã ức chế quá trình phát triển của tân mạch hoàng điểm do đó tạo điều kiện giảm phù hoàng điểm cũng như tái lập lại chức năng của các tế bào thụ thể cảm quang. Các nghiên cứu gần đây cho thấy Bevacizumab có thể đi qua lớp tế bào thần kinh, lớp tế bào Muller và các cấu trúc tế bào khác trong 1-7 ngày sau tiêm được vận chuyển qua lớp biểu mô sắc tố, hắc mạc và phần ngoài của lớp thụ thể cảm quang. Những kết quả nghiên cứu này đã làm sáng tỏ được tác động rõ ràng khi tiêm nội nhãn Bevacizumab trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm từ  $352,32 \mu\text{m}$  xuống  $258,24 \mu\text{m}$ . Kết quả của nghiên cứu này cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả thu được của các tác giả khác trên thế giới. Trong nghiên cứu PARCORE độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị là  $308,4 \pm 127,52 \mu\text{m}$  cũng giảm đi rõ rệt sau khi sử dụng bevacizumab tương ứng  $245,91 \pm 89,52\mu\text{m}$  và  $249,27 \pm 89,14\mu\text{m}$  tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng ( $p < 0,001$ ).

### 4.3.2. Kết quả chức năng

Sau khi điều trị với  $3,97 \pm 2,22$  mũi tiêm thị lực trung bình của cả nhóm là  $0,92 \pm 0,09$  logMar. Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê rõ ràng so với trước điều trị đã cho thấy tác dụng của phương pháp can thiệp. Sự cải thiện về mặt chức năng được thể hiện rõ nhất trong 6 tháng đầu của điều trị và có xu hướng ổn định dần trong quá trình theo dõi. Điều này là hoàn toàn hợp lý về cơ chế bệnh sinh do việc cắt đứt vòng xoắn bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bởi sự ức chế ngay lập tức và trực tiếp vào yếu tố chủ chốt gây tân mạch VEGF của thuốc Bevacizumab. Chính vì vậy mà tân mạch hắc mạc đã bị thoái triển kèm theo sự rút dịch dưới võng mạc giúp phục hồi chức năng các tế bào thần kinh cảm thụ. Tiếp theo đó việc điều trị cá thể hóa theo nhu cầu sẽ giúp duy trì kết quả thị lực đạt được trong thời gian theo dõi của nghiên cứu. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 86% bệnh nhân đã tăng được thị lực trong đó 66% bệnh nhân có tăng thị lực tốt so với trước điều trị. Kết quả này cũng khá tương đồng với các tác giả trên thế giới. Bashshsur và cộng sự đã nghiên cứu trên 51 mắt được tiêm nội nhãn bevacizumab với kết quả 92,2 % có thị lực ổn định sau 24 tháng. Thị lực trung bình tăng + 8,4 chữ so với thị lực trước điều trị ( $p=0,01$ ). Trong nghiên cứu PARCORE tại thời điểm 1 năm tỷ lệ bệnh nhân có thị lực ổn định cao hơn rõ rệt ở nhóm điều trị bevacizumab (91%). Kết quả cải thiện thị lực cũng được thấy rõ trên tất cả các hình thái tân mạch như tân mạch ẩn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp tại mọi thời điểm của nghiên cứu. Đặc biệt sự cải thiện thị lực này có ý nghĩa thống kê rõ rệt so với thị lực trước điều trị. Kết quả này một lần nữa khẳng định tính khoa học đúng đắn của phương pháp điều trị này. Đó là phương pháp điều trị “đích” chủ động cho phép tác động lên mọi thể lâm sàng của thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

### 4.2.3. Tai biến và biến chứng của phương pháp

Các tai biến của phương pháp mà chúng tôi thường gặp là những tai biến nhẹ, không cần điều trị bổ xung và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Các biến chứng của phương pháp chúng tôi gặp trong nghiên cứu này là viêm giác mạc chấm nông (6%), đục thể thủy tinh (4,71%) và 1 ca viêm màng bồ đào trước. Các biến chứng này thường nhẹ, có thể kiểm soát dễ dàng bằng thuốc tra. Các biến chứng nặng khác như xuất huyết dịch kính, bong và rách võng mạc hay viêm mủ nội nhãn chúng tôi đều không gặp trong nghiên cứu này. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Jan Schutsen và cộng sự khi tổng kết 3 thử nghiệm lâm sàng lớn và 23 nghiên cứu về sử dụng Bevacizumab đều nhận thấy tỉ lệ các biến chứng là

thấp. Trong nghiên cứu này chúng tôi đặc biệt ghi nhận vai trò quan trọng của việc sử dụng thuốc sát trùng Povidone Iode tại mắt để phòng ngừa các biến chứng nặng như viêm mù nội nhãn.

#### **4.4. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị**

Việc điều trị bằng VEGF gặp thất bại từ 10-15% số bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đã cho thấy tồn tại một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Các yếu tố được kể đến bao gồm yếu tố về gen và yếu tố lâm sàng trong đó các yếu tố lâm sàng đóng vai trò quan trọng hơn ảnh hưởng tới kết quả điều trị.

##### **4.4.1. Yếu tố liên quan đến kết quả giải phẫu**

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về giải phẫu với các nhóm bệnh nhân điều trị trong thời gian theo dõi. Nhóm bệnh nhân được điều trị theo liệu trình liều nạp (LD) có xu hướng giảm độ dày trung bình võng mạc trung tâm nhanh hơn so với nhóm bệnh nhân điều trị theo liều tiêm tùy biến (PRN) tại mọi thời điểm theo dõi. Tại thời điểm cuối có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi độ dày trung bình võng mạc trung tâm giữa 2 nhóm. Điều này có thể giải thích bởi việc tập trung nồng độ thuốc cao trong mô đích của bệnh nhân nhóm LD so với nhóm PRN đã dẫn tới khả năng ức chế liên tục VEGF qua đó làm giảm phù võng mạc hơn so với nhóm PRN. Thuốc được duy trì tác dụng nên hiệu quả điều trị về giải phẫu theo thời gian ở nhóm LD cũng diễn ra nhanh hơn so với nhóm PRN. Đây là cơ sở khoa học cho việc ủng hộ liệu trình tiêm tùy biến sau khi tiêm liều nạp với khả năng duy trì lâu dài thị lực và giải phẫu sau điều trị tốt hơn so với liệu trình tiêm tùy biến ngay từ đầu.

Kết quả cải thiện về giải phẫu cũng được ghi nhận trên cả ba hình thái tân mạch tại mọi thời điểm của nghiên cứu mặc dù sự cải thiện độ dày trung tâm võng mạc ở thể ẩn có kém hơn không có ý nghĩa thống kê so với hai thể tân mạch còn lại (bảng 3.19). Điều này càng chứng tỏ khả năng xuyên qua toàn bộ chiều dày võng mạc để tới tập trung tại mô đích của thuốc Bevacizumab sau khi tiêm nội nhãn.

Tóm lại trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy có một mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa độ dày trung bình võng mạc trung tâm với nhóm điều trị (bảng 3.21). Nhóm tiêm liều nạp (LD) tỏ ra có kết quả giải phẫu tốt hơn nhóm tiêm liều tùy biến (PRN).

##### **4.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng**

Các kết quả thị lực sau điều trị cũng cho thấy có sự cải thiện thị lực so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nhận hai liệu trình điều trị khác nhau. Chúng tôi cũng ghi nhận thấy trong nghiên cứu nhóm LD

luôn có thị lực trung bình Logmar tốt hơn nhóm PRN tại các thời điểm theo dõi nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Liệu trình điều trị tùy biến theo cá thể (PRN) được sử dụng trong nghiên cứu này giúp làm giảm số lần tiêm từ đó làm giảm nguy cơ các tai biến và bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn. Số mũi tiêm trung bình của chúng tôi trong nghiên cứu này là 3,97 mũi khá tương đồng với các nghiên cứu sử dụng liệu trình điều trị PRN trên thế giới như của Barshur là 3,4 mũi hay nghiên cứu PACORES là 3,8 mũi. Liệu trình tiêm tùy biến này không chỉ giảm số mũi tiêm cho bệnh nhân mà nó còn duy trì nồng độ VEGF ở mức sinh lý cần thiết. Bởi vì việc ức chế liên tục VEGF khi sử dụng liệu trình tiêm hàng tháng đi kèm với những tác dụng phụ lâu dài. Do vậy việc sử dụng liệu trình tiêm lại tùy biến dựa trên mức độ hoạt tính của bệnh để đảm bảo kiểm soát tốt nhất mà sử dụng ít lần tiêm nhất có thể là điều mà chúng ta cần hướng đến. Các liệu trình tiêm tùy biến sẽ giúp giảm số mũi tiêm cho bệnh nhân qua đó giảm chi phí điều trị và nguy cơ biến chứng điều trị. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với điều kiện kinh tế y tế ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam.

Trong nghiên cứu này mặc dù chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cải thiện thị lực giữa hai liệu trình tiêm LD và PRN (có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn và đặc biệt có thể do thị lực trước điều trị khá thấp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu chứng tỏ bệnh đã tiến triển nặng và ảnh hưởng tới sự cải thiện thị lực của bệnh nhân sau điều trị) nhưng cũng đã có những bằng chứng ủng hộ cho việc sử dụng liệu trình LD. Đó là kết quả giải phẫu cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm LD so với nhóm PRN như đã trình bày ở trên và xu hướng cải thiện thị lực tốt hơn ở nhóm LD so với nhóm PRN quan sát thấy tại các thời điểm theo dõi.

Kích thước tổn thương trong bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cũng là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Phân tích kết quả nghiên cứu ghi nhận thấy có mối liên quan giữa kết quả thị lực sau điều trị với kích thước tổn thương tại mọi thời điểm của nghiên cứu. Nhóm có kích thước tổn thương lớn nhất là nhóm có thị lực trung bình sau điều trị kém nhất và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê rõ rệt ( $p < 0,05$ ). Điều này cũng hoàn toàn logic vì khi kích thước tổn thương lan rộng sẽ ảnh hưởng trầm trọng tới sự suy giảm về số lượng cũng như chức năng của các tế bào cảm quang dẫn đến sự suy giảm không phục hồi về chức năng sau điều trị. Lazic và cộng sự có nhận xét tương tự cũng nhận thấy có sự khác biệt về kết quả điều trị ở khi nhóm có kích thước tổn thương nhỏ dưới  $1500\mu\text{m}$  khi thị lực cải thiện rõ rệt và hết dò dịch sau mũi tiêm đầu tiên trong khi nhóm có tổn thương lớn trên  $6000\mu\text{m}$  không thấy



có sự cải thiện thị lực (thị lực giữ nguyên) và chỉ giảm nhẹ độ dày võng mạc trong quá trình theo dõi.

Các bằng chứng của các nghiên cứu lớn như MARINA, ANCHOR, CATT đã cho thấy tuổi, thị lực thấp và kích thước tổn thương lớn là các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả chức năng sau điều trị. Nhóm có thị lực trước điều trị tốt thường đi kèm với nguy cơ mất thị lực cao. Trong nghiên cứu này khi phân tích hồi quy đa biến chúng tôi đã ghi nhận có hai mối liên quan tỷ lệ thuận có ý nghĩa thống kê với kết quả thị lực. Thứ nhất thị lực trước can thiệp càng kém thì thị lực sau can thiệp cũng càng kém. Thứ hai, kích thước tổn thương ban đầu càng lớn thì thị lực Logmar sau điều trị càng lớn tức là thị lực bệnh nhận càng kém.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

- Đặc trưng là sự xuất hiện các tân mạch hắc mạc vùng hoàng điểm.
- Các bệnh nhân khi bị tân mạch hoạt tính đều biểu hiện trên lâm sàng với hội chứng hoàng điểm và được chẩn đoán xác định bởi sự tăng huỳnh quang trên chụp mạch kí huỳnh quang và phù hoàng điểm trên OCT.
- Có 3 thể tân mạch là tân mạch ẩn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp.
- Thị lực trước điều trị của nhóm nghiên cứu rất thấp  $1,31 \pm 0,48$  logMar. Tương ứng độ dày vùng hoàng điểm do bị phù nề, xuất huyết, xuất tiết lâu ngày nên cũng khá dày  $352,32 \pm 101,27$   $\mu\text{m}$ .

### 2. Kết quả sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

- Phương pháp tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch có kết quả trên giải phẫu tốt với độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm xấp xỉ 100  $\mu\text{m}$  (từ 352,32  $\mu\text{m}$  xuống 258, 24  $\mu\text{m}$ ) trong thời gian nghiên cứu.
- Kết quả chức năng của bệnh nhân cũng được cải thiện rõ rệt với tỉ lệ thị lực tăng và ổn định trên 86% số bệnh nhân trong thời gian theo dõi.
- Phương pháp điều trị cũng cho thấy có kết quả tốt cả về giải phẫu và chức năng trên tất cả hình thái tân mạch.
- Phương pháp khá an toàn vì có tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp và mức độ nhẹ: xuất huyết kết mạc (8,56%); trào ngược thuốc (4,03%); viêm màng bồ đào (1%). Không gặp các biến chứng nặng như viêm nội nhãn, xuất huyết dịch kính hay bong rách võng mạc.

### 3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

- Mức độ giảm độ dày võng mạc trung tâm sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tiêm liều nạp ( $t=2,403$ ;  $p<0,05$ ) và xu hướng thị lực tốt hơn ở nhóm này quan sát thấy tại các thời điểm theo dõi đã là những bằng chứng khoa học cho xu hướng sử dụng liệu trình tiêm liều nạp trên lâm sàng.
- Nghiên cứu đã chứng tỏ kết quả điều trị về chức năng thị lực có liên quan tuyến tính với kích thước tổn thương và thị lực trước can thiệp cho thấy sự cần thiết của việc phát hiện bệnh sớm nhằm giảm thiểu các tổn thương không phục hồi của bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

## ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt nam đánh giá về kết quả sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch góp phần xây dựng bằng chứng khoa học cho việc sử dụng thuốc trên lâm sàng.
2. Liệu trình tiêm liều nạp nên áp dụng trên thực tế lâm sàng khi sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm thể tân mạch do có kết quả tốt về giải phẫu, chức năng thị lực và phù hợp với điều kiện kinh tế, y tế tại Việt nam

## KHUYẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

1. Thoái hóa hoàng điểm tuổi già là một căn bệnh nguy hiểm gây mù lòa với người cao tuổi ở Việt nam do đó cần nâng cao nhận thức cho nhân viên y tế và người bệnh để phát hiện sớm và điều trị sớm bệnh tránh các tổn thương thị lực không hồi phục.
2. Với kết quả điều trị tốt cả về mặt chức năng và giải phẫu và ít tai biến, biến chứng, phương pháp tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cần trở thành lựa chọn điều trị đầu tay cho các bác sỹ nhãn khoa tại Việt nam.
3. Việc lựa chọn liệu trình điều trị tiêm liều nạp vừa giúp đảm bảo duy trì tác dụng điều trị của thuốc vừa phù hợp với điều kiện kinh tế và y tế tại Việt Nam.
4. Để đánh giá hiệu quả lâu dài của phương pháp điều trị cần thực hiện tiếp các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và dài hơn trong tương lai.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đặng Trần Đạt, Đỗ Như Hơn (2014) "Hiệu quả của tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch". *Tạp chí Khoa học Công nghệ Việt Nam*, số 23, trang 42-46.
2. Đặng Trần Đạt, Đỗ Như Hơn (2016) "Kết quả điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch về giải phẫu và chức năng bằng tiêm nội nhãn Bevacizumab". *Tạp chí Nhãn khoa Việt Nam*, số 43, tháng 07/2016, trang 3-14.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING      MINISTRY OF HEALTH

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



**DANG TRAN DAT**

**RESEARCHED ON USING INTRAVITREAL INJECTION  
OF BEVACIZUMAB FOR TREATING NEOVASCULAR AGED  
RELATED MACULAR DEGENERATION**

Major           : OPHTHALMOLOGY  
Code            : 62720157

**MEDICAL DOCTOR DISSERTATION SUMMARY**

**HA NOI – 2017**

**THE DISSERTATION IS COMPLETED AT  
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

**Scientific guidance: Professor, Ph.D DO NHU HON**

**Reviewer 1:**

**Reviewer 2:**

**Reviewer 3:**

The dissertation presented to the Board of Ph.D dissertation at University level at Hanoi Medical University.

*At    date    month    year 2017.*

The dissertation can be found at:

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University

## THESIS INTRODUCTION

### 1. BACKGROUND

Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of blindness among people over age 50 in developed countries and is an important cause of blindness in developing countries. In Vietnam, although there is no official data, with increasing average life expectancy, diseases relating to old age, including AMD tends to increase significantly.

Previous treatments mainly focused on preserving vision after treatment. Recently, the discovery of the important role of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) in the process of neovascularization has opened up a new strategy to impact selectively on disease etiologies which brings a lot of hope for patients - using VEGF inhibitors to treat the disease. Clinically, some VEGF inhibitors have been shown to have positive results in the treatment of neovascular AMD. Bevacizumab (Avastin) is a full antibody capable of inhibiting all isoforms of VEGF-A with remarkable improvement in visual acuity after treatment and is widely used in the treatment of neovascular AMD in the world since 2005. Many studies have shown that this drug is effective with low rate of serious side effects and relatively inexpensive treatment costs.

So far, no study has been conducted in Vietnam on this new approach so we conducted “The study on using Bevacizumab intravitreal injection for the treatment of neovascular age-related macular degeneration” with three following study aims:

- 1. To describe the clinical, subclinical characteristics of patients with neovascular AMD*
- 2. To evaluate efficacy of Bevacizumab intravitreal injection in treatment of neovascular AMD*
- 3. To identify some factors relating to outcomes of the treatment*

### 2. The topicality of thesis:

- This is the first study in Vietnam to evaluate the overall results of bevacizumab intravitreal injection in the treatment of neovascular AMD.

- The study has a clinical trial design with repeated measurements over time to give reliable and accurate results during bevacizumab intravitreal injection therapy on all three major issues: anatomy

(thickness of the central macular retina), function (visual acuity after treatment) as well as the progression of visual acuity and the level of retinal center edema over time with the record of side effects and complications of the treatment.

- The study set up a protocol for neovascular AMD treatment with intravitreal injection procedures suitable to medical and clinical conditions in Vietnam.

- The study provides predictive data on the therapeutic efficacy of intravitreal injection (through vision and retinal thickness) as well as factors influencing/predicting treatment outcomes in Vietnamese patients.

### **3. Thesis structure**

The thesis has 110 pages with Background (3 pages), Literature Review (31 pages), Subjects and methods of study (18 pages), Results (32 pages), Discussion (22 pages), Conclusion and Recommendations (3 pages). Besides, the thesis has reference, 2 annexes, tables, figures and pictures to illustrate the study result

## **CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW**

### **1.1. Age-related macular degeneration and clinical types**

Age-related macular degeneration (AMD) is a disease affecting to the posterior segment of the eye that has long been known to be a major cause of blindness in patients over 50 years in both developed and developing countries. Clinically, the disease has two clinical types:

**Dry AMD:** This type is more common than neovascular type. This is a loss of pigmentary epithelial cells associated with loss of photosensitive receptors and degeneration of the lower chorioretinal capillaries. The progression of atrophic forms is often widespread on the surface. This progression is often slow but continuous and can not be stopped or limited. Neovascularization usually appears in atrophic form with the rate of 10-20% within 5 years.

**Wet or neovascular AMD:** The disease is manifested by pigmentary epithelial detachment, retinal detachment and neovascularization under the retina, causing bleeding edema and rapid destruction macula functions.

Based on laboratory tests, it is possible to classify neovascular forms as follows:

**Visible choroidal neovascular (CNV):** The neovasculars originate from the choroid through the Bruch membrane and develop down below the pigment epithelium and / or under the retina. The visible neovascular is the most studied form of the disease but only accounts for about 20% of the exudation forms. Fluorescence angiography shows neovascularization developed from a feeding vessel. From this main vessel, the branches will be separated like the shape of fan blades. Early neovascular membranes are sometimes replaced by a high fluorescent region before 30 seconds and enhanced maximumly in the delay phase. On OCT, visible neovascular's image increases the thickness of the layer created by photoreceptors and pigment epithelium. Most often, this area is swollen due to macular edema and in typical cases there is a retinal detachment. In the back of the layer made up of pigmented epithelium and photoreceptors, we can see a slightly fuzzy image of the underlying structure. The dorsal veins seen are the active neovascularities which rapidly progress on the surface and spread. All of the studies suggest that without treatment, choroidal neovascularization progresses to the pattern of disk scar formation.

**Occult choroidal neovascular:** These neovascular have not yet developed through the pigmented epithelium, so they are difficult to be located on normal fluorescent angiography and can be localized more easily on ICG fluorescence. Occult choroidal neovasculars are more common than visible type with the percentage of 60-85% of neovascularity. Fluorescence angiography showed heterogeneous fluorescence distribution accompanied by late fluorescence spreading. The most common fluorescent signs are scattered small fluorescent spots called pin-points. OCT shows macular edema or discrete retinal detachment. The neovascular can create an image of increased reflection at the layer of pigment epithelium and the photoreceptors. OCT is most valuable tool to determine accurately the appearance of pigmented epithelium detachment. The prognosis of occult neovascularity is often poor, most studies show that according to natural progression, severe vision loss happens within a year in 65% of cases.



**Mixed neovascularity:** This type is common with clinical and morphological characteristics of both types, which can be divided into two subtypes: with mainly visible or mainly occult neovasculars.

### **1.2.1. The mechanisms of neovascularization in AMD**

Although many aspects in pathophysiology of AMD have not yet been fully studied, a number of changes in the Bruch membrane, choroidal capillaries and pigment epithelium are thought to be trigger factors to create choroidal neovascularization. The major factor in the formation of choroidal neovascularities is the disorder of VEGF peptide secretion via regulating factors such as hypoxia or activation of inflammatory factors.

### **1.2.2. The role of VEGF in pathophysiology of neovascular AMD**

The central role of VEGF is evident in eye neovascular diseases, especially in AMD. Studies have established the link between VEGF and neovascular AMD. In mice, VEGF 120 is identified on neovascular membranes. VEGF 164 is the major isomer causing neovascularities in newborn mice. Histologic studies have shown that VEGF is considered a major regulatory factor in the development of neovascularity in AMD. The secretion of VEGF by pigment epithelium is polarized and towards the bottom of the pigment epithelium cells, which means towards the choroid. The level of VEGF on this side is 2 to 7 times higher than on the peak of pigment epithelium cells. Clinically, VEGF levels in AMD patients increased compared with the control group. Numerous studies have demonstrated an increased expression of VEGF in neovasculars obtained from autopsies or surgical specimens. Since 1996, immunohistochemical tests on frozen sections obtained from 8 neovascular membranes have found strong expression of VEGF in high-perfused areas. In the same year, Kvantá demonstrated an increase in mRNA and VEGF expression in the neovascular membrane in 18 operated eyes and strongly positive with two isomers, VEGF 121 and VEGF 165. In autopsy eyes, VEGF levels in the pigment epithelium layer and the outer layer in AMD patients are significantly higher than those in the control group. Based on the results of the above studies, it can be concluded that elevated VEGF levels lead to eye neovascularization diseases including neovascular AMD and inhibition of VEGF could help to prevent the progression of this disease.

## **1.4. Bevacizumab and clinical application**

### **1.4.1. Experimental studies**

Preclinical researches in the field of ophthalmology related to bevacizumab have also been conducted. Bevacizumab was demonstrated to pass through the entire retinal thickness within 24 hours of intravitreal injection with the concentration in the target organ of the choroidal capillaries. This sheds light on the mechanism of action of the drug clinically. In the human eye, the drug's half-life duration ranges from 6.7 to 9.82 days. According to Beer et al, one intravitreal injection procedure of VEGF has inhibitory effect in the eye for at least 4 weeks.

In experiments, no toxicity has been recorded with multiple cell types and showed no toxicity with the retina even at the highest dose (5 mg). In humans, after intravitreal injection, the drug may enter the circulatory system, but at a very low level of  $1430 \pm 186$  ng/ml, which is not toxic to the body.

### **1.4.2. Clinical studies**

In 2005, Rosenfeld first published results of visual improvement after intravitreal injection of bevacizumab in patients with neovascular AMD. Short-term results have shown good efficacy of bevacizumab intravitreal injection in different types of AMD. In longer-term follow-up studies, bevacizumab continued to maintain long-term improvements in vision and anatomy.

### **1.4.3. Some important studies on efficacy of bevacizumab**

#### **PACORES study (Pan-American Collaborative Retina Study)**

The study has shown that bevacizumab injection with the doses of 1.25 mg and 2.5 mg according to PRN could improve functional and anatomical outcomes in the treatment of neovascular AMD in 24 months. The study did not find differences in the functional and anatomical efficacy of the two bevacizumab doses of 1.25 mg and 2.5 mg. However, in the 2.5 mg group, there seemed to be more systemic side effects.

**ABC study** (The Avastin® (bevacizumab) for choroidal neovascularisation (ABC) trial)

The study concluded that treatment of bevacizumab intravitreal injection at the dose of 1.25 mg gave better results than standard therapy with PDT or pegaptanib with low rates of side effects.

**CATT study** (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials)

This is a head to head study between intravitreal injection of ranibizumab and bevacizumab on neovascular AMD patients showing visual improvement was similar between the two groups injected monthly (+8 letters and +8.5 letters, respectively) and between the two groups according to PRN (+5.9 letters and +6.8 letters respectively).

#### **1.4.4. Side effects**

These complications are divided into two groups: immediate complications and late complications. The immediate complications of bevacizumab are primarily related to sterile procedures, intravitreal injection techniques; while late complications are related to the pharmacokinetics, nature and severity of AMD. In a clinical trial in the United States in 2011 on 6154 patients with a total of 40903 injections, after 2 years of follow-up, the incidence of endophthalmitis, retinal detachment, retinal tear, uveitis and vitreous hemorrhage was 0.09%, 0.1%, 0.06%, 0.11% and 0.23%, respectively.

In a global study on the safety of Bevacizumab intravitreal injection, it concludes that bevacizumab intravitreal injection is safe during initial studies.

#### **1.4.5. The role of bevacizumab therapy in neovascular AMD**

Studies of bevacizumab intravitreal injection on treatment of neovascular AMD have provided evidence that the drug improved visual acuity in all types. Since its first application in 2005, the use of bevacizumab in the treatment of neovascular AMD has become increasingly common. The usual dose is 1.25mg. The good efficacy of bevacizumab in neovascular AMD has been confirmed by many studies. This led to approval of bevacizumab for neovascular AMD treatment in hospitals in some countries such as India, Thailand and most recently France.

## CHAPTER 2: SUBJECTS AND METHODOLOGY

### 2.1. Study subjects

The study was conducted on neovascular AMD patients in National Ophthalmology Hospital from Jan/2012 to Dec/2014.

2.1.1. Inclusion criteria: (i) Patients with the diagnosis of active neovascular AMD; (ii) Patients from 50 years old; (iii) Patients with neovascularities/lesions of neovascularities covering the macular and (iv) Patients with clear eye condition and dilated pupil suitable for fluorescein imaging.

2.1.2. Exclusion criteria: (i) Patient with only one eye; (ii) Patients were treated by other therapies; (iii) Patients with fibrosis or retinal atrophy, pigment epithelium tear in macular; (iv) Patients with a history of operation for retinal detachment, macular hole, vitreous cut; (v) Patients with myopia in the study eye  $\geq 6$  diopters.

### 2.1.3. Neovascularization criteria

According to Cohen Y criteria: Clinical presentation of retinal exudation and/or hemorrhage and positive Amler's test. Confirmed diagnosis determines when patients have fistula on fluorescence capture and changes on OCT: macular edema or fluid under retina, pigmented epithelium detachment, follicle under the retina.

### 2.1.4. Randomization study patients

Patients in the study were randomly allocated into two groups – one group with injections adjusted to individuals that calls as pro-nata (PRN) and one group with loading dose then customized injections (LD) to evaluate the overall therapeutic efficacy of the drug and of each protocol in treatment of neovascular AMD with bevacizumab intravitreal injection.

**PRN:** The patient is given the first injection and is monitored monthly for anatomical and functional evaluation and the next injection is according to the patient's response. The drug will be stopped if patients have stability in anatomy and function after two consecutive visits.

**LD:** The patient is given the first three doses monthly and then monitored and evaluated for the anatomy and function to administer drug according to the patient's response. The drug will be stopped when the patient's vision and anatomy are stabilized after two consecutive visits.

## 2.2. Study methods

### 2.2.1. Study design

Randomized clinical trial.

### 2.2.2. Sample size

Sample size is calculated based on the two-ratio comparison formula.

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

In which

n: minimum sample size for 1 group

$z_{1-\alpha/2}$ : confidence coefficient

$\alpha$ : level of significance  $1-\beta$ : power

P1: assumed vision improvement in group 1

P2: assumed vision improvement in group 2.

$\bar{P}$ :  $(P_1 + P_2)/2$

With  $\alpha=0,95$ ;  $P_1 = 0,90$ ;  $P_2 = 0,72$ ;  $1-\beta = 0,80$  the sample size for 1 group  $n = 50$ .

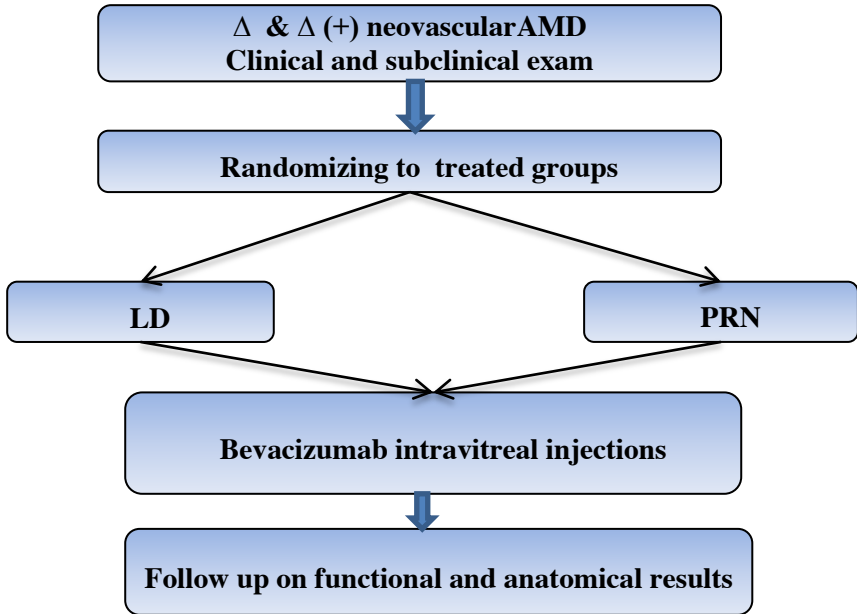
So the sample size for the whole study is  $50 \times 2 = 100$ .

### 2.2.3. Research facilities

Includes LogMAR ETDRS 4m visual table; Amsler test, slot microscope for examination along with the Volk NC ophthalmoscope, reversed ophthalmoscope; Digital Carl Zeiss digital fluorescents; OCT Circus Machine; Bevacizumab (Avastin) and intravitreal injection equipments.

### 2.2.4. Research procedure

Research is done according to the process shown in the following diagram:



**Figure 3.1: Algorithm steps of research protocol**

In details, the process has 4 steps:

**Step 1:** Select patients and diagnosis of active neovascularites (clinical examination and lab tests).

**Step 2:** Randomization to treatment groups: Patients eligible for the study were randomly assigned into two groups - odd and even groups. Odd group patients are treated according to the PRN protocol. Even group patients are treated according to LD protocol.

**Step 3:** Bevacizumab intravitreal injection. All patients were given Bevacizumab 1.25mg / 0.05ml intravitreal injection with standard procedure. After injection, the patient is examined ophthalmoscopy to exclude complications and check the blood circulation of the central retinal artery, received antibiotics after injection and temporary dressed the eye on the first day.

**Bước 4:** Monitor and evaluate treatment response: after injection, patients will be periodically examined for vision, OCT and fluorescent images to monitor and evaluate anatomic and functional outcomes.

### 2.2.5. Key variables/metrics of the study

#### *Indicators assess the outcome of treatment include:*

- Results of visual acuity: Visual acuity after treatment will be compared to pre-treatment. Vision changes are assessed in three levels:
- Good: vision change pre-post  $\geq 0,3$  LogMar.
- Intermediate: vision change pre-post from 0 to  $0,3$  LogMar.
- No change when vision change pre-post  $< 0$  LogMar.
  - Results of anatomy: Evaluated by changes in mean thickness of retinal center on OCT before and after intervention.
  - Side effects and complications:
- Complications due to injection procedures: conjunctival hemorrhage, corneal abrasion; eye lens touch, drug reflux, break or occlusion of the needle.
- Complications due to treatment: punctate keratitis; uveitis; vitreous bleeding; cataract; retinal detachment; endophthalmitis.

#### *Group of variables on the factors affecting the outcome of treatment:*

- Factors that affect anatomical outcome - the thickness of the central retina: PRN or LD group; neovascularity type: visible, occult and mixed; the size of the lesion measured according to the diameter of the optic disc.
- Factors that affect functional outcome – the vision: PRN or LD group; neovascularity type: visible, occult and mixed; the size of the lesion measured according to the diameter of the optic disc.

### 2.2.6. Data process and analysis

**Data processing:** The data collected from the medical records, cleaned, encrypted and processed. Data were entered by Epi Data 3.0 software and processed by SPSS 18.0 software.

**Data analysis:** Single-variable analysis was conducted to describe the clinical characteristics of the disease. Repeated ANOVA test is used to evaluate efficacy of the drug over time. Independent t-test is used to compare some variables between the two groups. Linear regression models are used to identify groups of variables that affect the therapeutic outcomes. Independent variables are visual and anatomical results, dependent variables are treatment protocols, neovascular type and size of lesions.

### 2.2.7. Study ethics

This research complies ethical issues according to Ministry of Health and approved by the Ethical board of National Ophthalmology hospital.

## CHAPTER 3: RESULTS

### 3.1. General characteristics of patients in the study

- The mean age of patients in the study was 67.6 years (std = 9.29). The youngest is 50 years old and the oldest is 88 years old. There was no statistically significant difference in age between PRN and LD group. The most common age group is between 60-75 years old (51%).

- In general, the majority of patients in this study had the history of cigarette smoking (35%). The rates of other disorders such as hypertension, blood lipid metabolic disturbance, diabetes are respectively lower with 32%, 11% and 9%. Especially, no patient in this study has history of family disorders.

### 3.2. Clinical characteristics of patients

- The majority of studied patients had the signs of blurred vision (93%). The rates of signs of blind point, distorted vision and discoloured vision are 45%, 33%, và 5% respectively.

- The majority of studied patients had hemorrhage signs (95%). There was no statistically significant difference in physical signs at PRN và LD groups ( $p > 0,05$ ).

- The mean size of hemorrhage is  $1,61 \pm 1,4$  and in PRN group the diameter of optic disc is 0,02 unit higher than LD group. There was no statistically significant difference in size of hemorrhage between two groups.

- The mean size of lesions is  $2,70 \pm 1,59$  and in PRN groups the size is 0,2 optic disc diameter unit lower than in LD group. There was no statistically significant difference in lesion size between two groups.

- Most of the lesions on the fluorescent angiography in the patients in the study are pigment epithelium with the percentage of 61%. There was no statistically significant difference in lesions on fluorescence angiography between PRN and LD groups ( $p > 0,05$ ).

- There was no difference of neovascular morphology distribution in two treatment groups.

- Vision before treatment of patients was  $1,31 \pm 0,48$  LogMar. There was no statistically significant difference in initial vision of patients between two groups LD – PRN ( $t=0,17, df=100, p > 0,05$ )

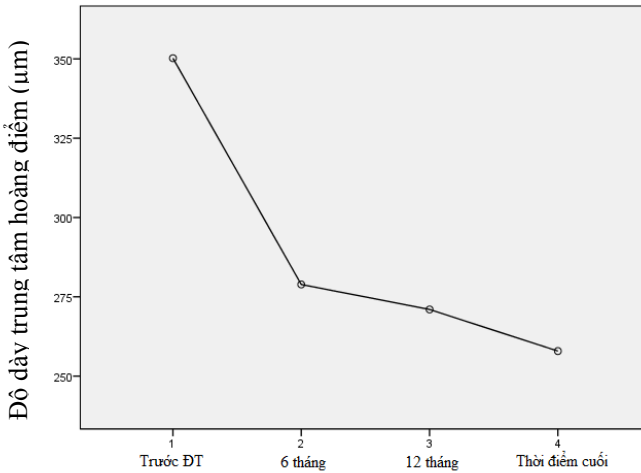
- The average retinal thickness of studied patients was  $352.32 \pm 101,27 \mu\text{m}$ . There was no statistically significant difference in initial central retinal thickness between LD – PRN groups in this study ( $t=0,21, df=100, p > 0,05$ )



### 3.3. Treatment results

#### 3.3.1. Anatomy treatment result of the whole group

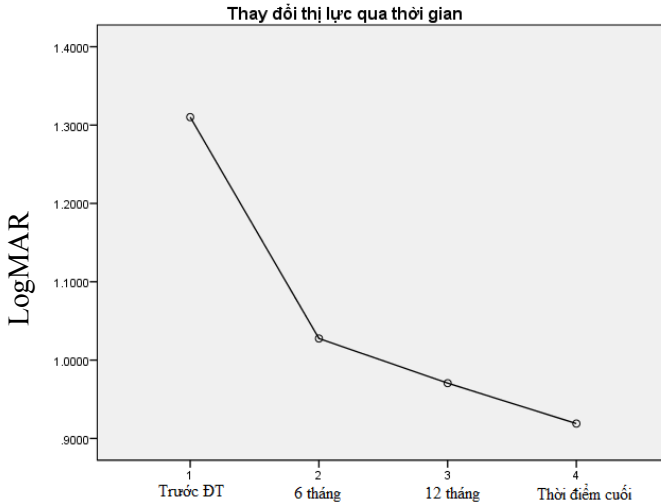
Before intervention, the average retinal thickness was  $325.3\mu\text{m}$  and at the end after treatment, central retinal thickness decreased to  $258.2\mu\text{m}$ . So comparing to before treatment, at the end of the intervention, the central retinal thickness decreased by  $94.1\mu\text{m}$ , the difference was statistically significant (t-paired,  $p < 0.01$ ).



*Figure 3.2: Anatomical change of the whole group over time*

#### 3.3.2. Vision results of the whole group

The average visual acuity of the group after treatment was improved and maintained steadily throughout the follow-up period. The percentage of patients with visual improvement was 86% in which good vision improvement at the last time of follow-up was 66%.



**Figure 3.3: Vision change of the whole group over time**

### 3.3.3. Side effects and complications

- During follow-up period, the patients were injected with the average number of shots for the whole patient group was  $3,97 \pm 2,22$  shots.

- The accidental complications mainly related to the intravitreal injection techniques. The accidental complication most commonly occurred in this study was conjunctival hemorrhage (8,56%) and reflux of drug at site of injection due to too fast injective administration. No other accidental complications occurred in this study.

- In the study, superficial keratitis was the most commonly seen complications in this study with the rate of 6%. In the study, there was only one case complicated with only one case of uveitis occurred after 7 days of treatment and responded well to local anti inflammatory treatment. Other serious complications such as retinal detachment, intravitreal hemorrhage or abscess were not observed during the study.

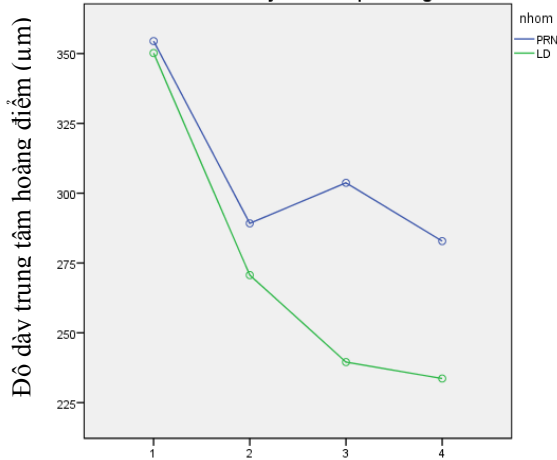
### 3.4. Factors relating to treatment outcomes

#### 3.4.1. Factors affecting to anatomy

##### 3.4.1.1. Central retinal thickness change according to the treatment groups

Although both PRN and LD groups had a significant reduction in central retinal thickness over time (Repeated ANOVA  $p < 0.01$ ), changes in LD group were faster than in PRN group. At the end of the

study, the results showed that there was a statistically significant difference in retinal thickness after treatment of the two groups ( $t = 2.403, p < 0.05$ ).



**Figure 3.4: Central retinal thickness change according to treatment groups**

### **3.4.1.2. Central retinal thickness change on OCT according to neovascularity type**

The change in thickness of the central retina measured on OCT by three morphologic groups: occult, visible and mixed neovasculars showed the mean central retinal thickness of the occult types is always lowest compared to the other two types. However, this difference is not statistically significant.

### **3.4.1.3. Central retinal thickness change according to lesion sizes**

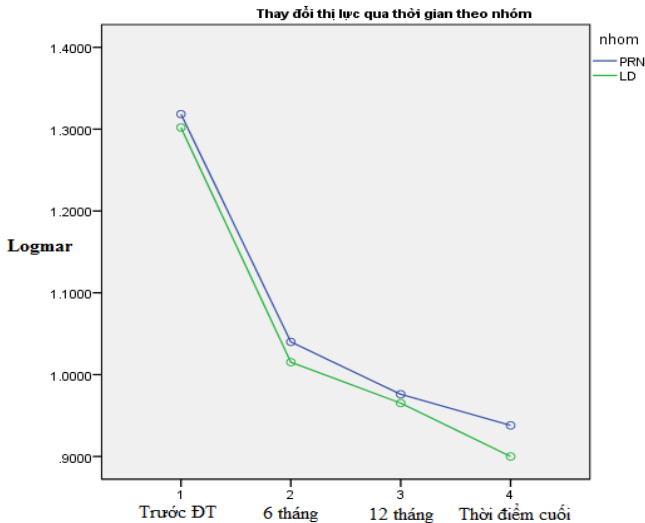
The central retinal thickness of all three groups of different lesion sizes statistically significantly reduced over time (repeated ANOVA assay,  $p < 0.01$ ). The largest lesion group had the highest average retinal thickness measured on OCT in the three groups at all time points. However, this difference is not statistically significant.

The multivariable model of central retinal thickness at the endpoint included factors such as OCT value before intervention, neovascular type, age, gender of patients, lesion size and treatment group. The regression model showed the treatment group was a significant statistically correlating variable ( $p < 0.02$ ).

### 3.4.2. Factors affecting to vision

#### 3.4.2.1. Vision change according to treatment group

The change in vision over time by treatment group is shown in Figure 3.5. Both PRN and LD group had a statistically significant decrease in LogMar vision over time (Repeated ANOVA  $p < 0.01$ ), but the difference between the two groups was not statistically significant.

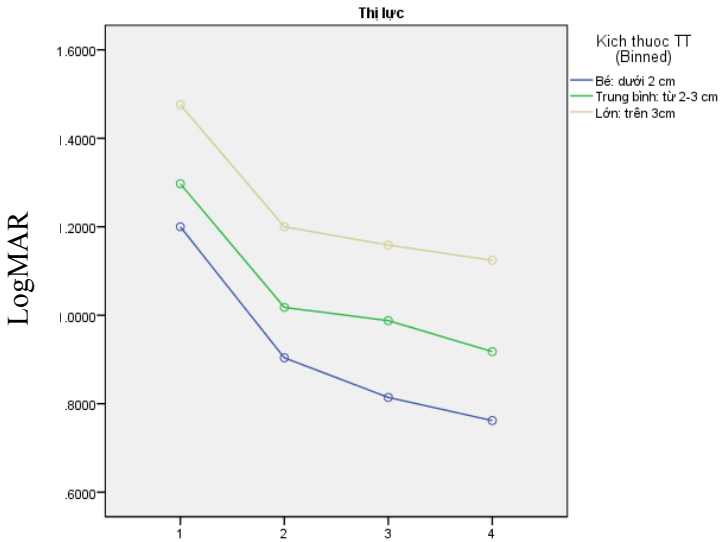


**Figure 3.5. LogMar vision change according to treatment group**

#### 3.4.2.2. Vision change according to morphologies of neovasculars

The mean of LogMar vision in both 3 groups of neovascular types decreased significantly over time (repeated ANOVA,  $p < 0.01$ ). However, the difference among the three groups was not statistically significant.

### 3.4.2.3. Vision change over time according to lesion size



**Figure 3.6. LogMar vision change over time according to lesion size**

For all three groups, mean logMar vision improved significantly over time compared to before intervention (repeated ANOVA  $p < 0.05$ ). However, there was a statistically significant difference in large lesions group in which the true vision was always the lowest in the three groups.

The multivariable regression model of LogMar vision at the end of the intervention with related factors in this model included: LogMar value before intervention, neovascular morphology, age and gender of the patient, lesion size and treatment group. The regression model showed two statistically significant correlating variables: pre-intervention vision and lesion size. The larger the lesion size was, the greater the LogMar's value at the end of the follow-up period was, which means the lower the visual acuity. Similarly, the model showed a positive correlation between visual acuity before and after intervention. The poorer visual acuity before intervention was, the poorer the visual acuity at the end of intervention was.

## CHAPTER 4. DISCUSSION

### **Clinical characteristics of AMD in the study**

AMD is a serious macular disease -an especially important anatomical structure on the retina, responsible for up to 90% of human vision. It is therefore perfectly appropriate to have 93% of the patients in this study with blurred vision impairment accompanied by macular syndrome - three functional symptoms of blurred vision, central vision and distorted vision with very high percentages being 93%, 45% and 33% respectively. This result is similar to those observed in the AREDS study.

Neovascular AMD is characterized by appearance of neovascular on the basis of age-macular degeneration lesions. When neovascular appearance is accompanied by poor adaptation of vascular resistance due to hypertension (which is more likely to occur in older adults), it may increase blood flow in neovascular tissue that forms hemorrhages or hard exudation. Thus hemorrhage is a sign of the appearance of neovascularization as well as the level of neovascular activity. Hemorrhage is the most common symptom of the physical symptoms noted in the study with a very high percentage of 95%. The mean size of retinal haemorrhage in the study was quite large with 1.61 times of optic disc diameters corresponding to the average size of all retinal lesions being 2.70 times of optic disc diameters. This feature demonstrates the high activity level of neovascularization in the study population as well as the progression of AMD before diagnosis and treatment.

Fluorescence angiography is a necessary exploration to diagnose neovascular AMD. The sign of neovascularization on fluorescence capture is proliferating fistula of fluorescence and progresses over time in the eye circulation. In the study, up to 98% of patients had signs of active neovasculars before intervention. Patients with multiple neutropenic lesions present, invisible to the mucus. In addition, on fluorescence angiography, up to 61% of patients had pigment

epithelium change – the symbol of chronic and persistent progression of disease (table 3.10). This also fits into other signs such as the size of the large lesions. This feature shows that patients in the study group had long illness before diagnosis and treatment.

### **4.3. Therapeutic efficacy**

In Vietnam due to low awareness of patients, the facilities and personnel to diagnose early AMD is not enough so patients are often diagnosed lately. On the other hand, AMD is a serious disease that causes severe central vision loss, so the pre-treatment vision of the patient is as low as  $1.31 \pm 0.48$  logMar. This reduction in visual acuity is due to the macular structure destruction which causes severe leakage of the central retina. This is evident on average central retinal thickness of  $352.32 \pm 101.27$   $\mu\text{m}$ .

The randomization of patients in the study to two groups with two different treatment regimens resulted in two fairly similar patient groups with no difference in pre-treatment characteristics in terms of age, vision, central retinal thickness pre-treatment and size of the lesion. This helps to eliminate interference factors.

#### **4.3.1. Anatomical results**

Improvement of anatomical results were noted in the study. The central retinal thickness was statistically significantly lower than before treatment at all follow-up time. The median thickness of the central retina decreased 98  $\mu\text{m}$  from before intervention. This has shown that intravitreal injection of Bevacizumab has inhibited the development of macular neovascularization thereby facilitating the reduction of macular edema as well as the re-activation functions of photosynthetic receptor cells. Recent studies have shown that Bevacizumab can pass through the neuro-cell layer, Muller cell layer and other cellular structures within 1 to 7 days after injections after being transported through pigment epithelium, choroid and the outer layer of the photosensitive receptors. These results demonstrated apparent effect of intravitreal injection of Bevacizumab in this study. In this study we recorded average central retina thickness decreasing from 352.32  $\mu\text{m}$  to 258.24  $\mu\text{m}$ . The results of this study are also similar to the results obtained by

other authors in the world. In the PARCORE study, the pre-treatment central retinal thickness was  $308.4 \pm 127.52 \mu\text{m}$  and significantly reduced to  $245.91 \pm 89.52 \mu\text{m}$  and  $249.27 \pm 89.14 \mu\text{m}$  after 12 months and 24 months of bevacizumab treatment, respectively ( $p < 0.001$ ).

#### **4.3.2. Functional results**

After treatment with  $3.97 \pm 2.22$  injection times, the mean visual acuity of the group was  $0.92 \pm 0.09 \text{ logMar}$ . This improvement was statistically significant in comparison with pre-treatment which proved the efficacy of the intervention. Functional improvement was most evident in the first 6 months of treatment and tended to stabilize during follow-up. This is perfectly reasonable for the pathophysiologic mechanism of neovascular AMD by direct and immediate inhibition of the major neurotransmitter factor - VEGF with Bevacizumab treatment. As a result, the choroidal neovascularization has been degraded, accompanied by retinal fluid decrease, which stimulates the functional recovery of sensory neuro-cells. On-demand personalization treatment will help maintain visual acuity achieved during the follow-up of the study. In the study we noted that 86% of patients had visual acuity increase in which 66% achieved good visual acuity compared to before treatment. This result is quite similar to other authors in the world. Bashshsur et al studied on 51 eyes injected intravitreal bevacizumab with 92.2% having stable vision after 24 months. The visual acuity increased +8.4 letters compared with pre-treatment ( $p = 0.01$ ). In the PARCORE study, at 1 year, the proportion of patients with stable vision was significantly higher in the bevacizumab treatment group (91%). Results of visual acuity were also evident in all neovascular types including occult, visible and mixed types at all times of follow-up. In particular, this visual improvement is statistically significant compared to pre-treatment vision. This result again confirms the correct scientific nature of this approach. This is the "target" treatment having efficacy on all types of AMD.



### **4.2.3. Side effects and complications**

The complications of the method we commonly encounter are minor without additional treatment or any impact on the course of treatment. Complications of the method we encountered in this study were keratitis (6%), cataract (4.71%), and 1 case of front uveitis. These complications are usually mild, which can be easily controlled by medication. Other serious complications such as haemorrhage, retinal detachment and tearing or endophthalmitis were not observed in this study. This is consistent with Jan Schutsen et al's review of three large clinical trials and 23 studies of the use of bevacizumab which demonstrated low rates of complications. In this study we especially noted the important role of using Povidone Iode in the eye to prevent serious complications such as endophthalmitis.

### **4.4. Some relating factors to treatment outcomes**

Treatment with VEGF failure in 10-15% of patients with neovascular AMD has shown that there are several factors that influence the outcome of treatment. Factors included genetic factors and clinical factors in which clinical factors play a more important role in the outcome of treatment.

#### **4.4.1. Factors relating to anatomic results**

In this study, we found a significant association of anatomy with treatment groups during follow-up. Patients receiving LD protocol tended to have a lower mean retinal center thickness than those who received PRN at any time of follow-up. At the end of the follow-up, there was a statistically significant difference in the mean central retinal thickness difference between the two groups. This may be explained by the fact that concentration of high drug concentrations in the LD group compared with the PRN group led to the continued inhibition of VEGF, thereby reducing retinal edema compared to PRN. Maintaining the efficacy of the drug helps anatomic results in the LD group to occur faster than the PRN group. This is the scientific basis for advocating for a customized injection therapy after a loading dose with longer persistence and better anatomic results after intervention comparing with customized injection dose from the beginning.

Improvements in anatomy were also reported in all three types of neovascularities at all times of the study, although improvement in retinal center thickness was less significant in occult type than the other two types (Table 3.19). This further demonstrates the ability to penetrate the entire thickness of the retina to reach the target tissue of Bevacizumab after intravitreal injection.

In conclusion, in this study, we found a statistically significant association between the average central retinal thickness and the treatment group (Table 3.21). The LD group showed better anatomic outcomes than the PRN group.

#### **4.4.2. Factors relating to functional results**

Post-treatment visual acuity results also showed a significant improvement in visual acuity compared to pretreatment in both groups with two different treatment regimens. We also noted that in the LD study group there was a better visual acuity than the PRN group during follow-up time but the difference was not statistically significant. The PRN protocol used in this study helps to reduce the number of injections which can lead to reduce the risk of complications and make the patient feel more comfortable. Our average number of injections in this study was 3.97, which is quite similar to studies using PRN in the world such as Barshur with 3.4 injections, or 3.8 injections in PACORES study. This customized injection not only reduces the number of injections given to the patient but also maintains the VEGF level at the physiological level required. Continuous inhibition of VEGF by using a monthly injection is associated with long-term side effects. Therefore, the use of a customized injection regimen based on the level of activity of the disease to ensure optimal control with minimal injection may be the appropriate approach. Customized injection procedures will reduce the number of injections to the patient, thereby to reduce the cost of treatment and the risk of complications. This is also perfectly suited to the health economics situation of developing countries, including Vietnam.

In this study, although there was no statistically significant difference in visual acuity between two LD and PRN injection groups (probably due to insufficient sample size and specially low pre-treatment vision of the study group indicating severe progression and affecting to patient's improvement in vision after treatment.), there is evidence to support the use of LD. This is a statistically significant anatomic improvement in the LD group compared with the PRN group as described above, and a trend towards better visual improvement in the LD group compared to the PRN group observed at different follow-up time.

The lesion size in AMD is also an important factor affecting the outcome of treatment. Analysis of the study results revealed a correlation between visual acuity after treatment and lesion size at all times of the study. The group with the largest injury size was the group with the lowest mean visual acuity after treatment and the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). This is also perfectly logical because when the size of the lesion spreads it will severely affect to the decrease in the number and function of the photosensitized cells leading to a irreversible decline in function after treatment. . Lazic et al found similar differences in treatment outcomes when the group with small lesion size of less than 1500  $\mu\text{m}$  having marked vision improvement without leakage after the first injection while the lesions of greater than 6000  $\mu\text{m}$  did not show improvement in visual acuity, only the retinal thickness decreased during follow-up.

The evidence of large studies such as MARINA, ANCHOR, CATT have shown that age, poor vision, and size of lesions are factors that influence post-treatment functional outcomes. Patients with good pre-treatment vision are often associated with a high risk of vision loss. In this study, in the multivariate regression analysis, we recorded two positive correlations with the results of visual acuity. Firstly, the poorer pre-intervention vision is, the poorer vision after intervention is. Secondly, the larger the size of the initial lesion is, the greater LogMAR vision is which means the poorer vision is.

## CONCLUSION

### 1. Clinical and lab tests characteristics of neovascular AMD

- Characterized by the appearance of macular choroidal neovascularites.
- Patients with active neovascularization have macular syndrome clinically and are diagnosed with fluorescence increase on fluorescence angiography and macular edema on OCT.
- There are 3 types of neovascularization: occult, visible and mixed.
- The pre-treatment vision was very low at  $1.31 \pm 0.48$  logMar. It corresponds to the macular thickness due to edema, hemorrhage and long-term exudation at  $352.32 \pm 101.27$   $\mu\text{m}$ .

### 2. Efficacy of bevacizumab intravitreal injection in neovascular AMD

- Bevacizumab intravitreal injection for neovascular AMD have good anatomy results with an average central retina thickness decrease of approximately 100  $\mu\text{m}$  (from 352.32  $\mu\text{m}$  to 258, 24  $\mu\text{m}$ ) during the study period.
- The patient's functional outcome improvement was also remarkable with an increase and stability in 86% of the patients in the follow-up period.
- The treatment also showed good results in both anatomy and function on all neovascular types.
- The method is safe with low rate and mild severity of complications and complications: conjunctival hemorrhage (8.56%); reflux of drug (4.03%); uveitis (1%). No serious complication such as intraocular inflammation, vitreous haemorrhage or retinal detachment was recorded.

### 3. Some correlating factors to treatment outcome

- The level of reduction in central retinal thickness after treatment was significantly different in LD group ( $t = 2.403$ ;  $p < 0.05$ ) and better visual acuity in this group was observed at different time of follow-up, which shows scientific evidence for using LD regimen clinically.

- Research has shown that vision outcomes correlated to lesion size and vision before intervention. It suggested early detection was required to minimize irreversible injury of neovascular AMD.

### **NOVEL CONTRIBUTIONS OF THIS STUDY**

1. This is the first study in Vietnam evaluating the results of Bevacizumab intravitreal injection in the treatment for AMD, which contributes to the development of scientific evidence for the clinical use of this drug.
2. LD protocol should be clinically used for bevacizumab intravitreal injection in neovascular AMD due to improved anatomy, visual function results and suitable to medical and economic conditions in Vietnam.

### **RECOMMENDATIONS AND FUTURE TREND OF STUDY**

1. AMD is a serious disease that causes blindness to the elderly in Viet Nam. It is therefore important to raise awareness among health workers and patients about early detection and early treatment of this disease to prevent irreversible vision damage.
2. With the improvement of both anatomic and functional results and low rate of side effects and complications, bevacizumab intravitreal injection should be first-line therapy for AMD in Vietnam.
3. LD therapy will help to maintain the therapeutic effect of the drug as well as to be suitable to both economic and medical conditions in Vietnam.
4. To evaluate long-term efficacy of this therapy, further studies with longer follow up time and larger sample sizes should be conducted in the future.

## **LIST OF PUBLIC SCIENTIFIC WORKS RELATED TO THE DISSERTATION**

1. Dang Tran Dat, Do Nhu Hon (2014) "Efficacy of Bevacizumab intravitreal injection for treating neovascular aged related macular degeneration". *Vietnamese Journal of Science and Technology*, Vol 23, p 42-46.
2. Dang Tran Dat, Do Nhu Hon (2016) "Functional and anatomical results of treatment neovascular aged related macular degeneration by Bevacizumab intravitreal injection". *Vietnamese Journal of Ophthalmology*, Vol 43, p 3-14.