

规范和优化临床诊疗实践,提高老年性黄斑变性治疗水平:英国皇家眼科学院老年性黄斑变性临床指南解读

汪枫桦 孙晓东

【摘要】 老年性黄斑变性(AMD)的诊断治疗是国内外眼底病研究的热点,尤其是抗血管内皮细胞生长因子药物进入临床应用之后,不仅促进了 AMD 治疗研究的进展,同时也推动了 AMD 诊断和基础研究的进一步深入。多个国家和专业学会组织为此制订了临床指南,就 AMD 的流行病学特点、危险因素、诊断、分型以及诊疗过程进行了详细的阐述和规范性说明。这些内容多数基于现有较强的循证医学证据,对于 AMD 循证医学临床实践具有积极指导意义。学习借鉴这些经验,制订和建立具有中国特色的 AMD 治疗临床指南,规范和优化临床诊疗实践,提高治疗水平是我们必须面对而且亟待解决的问题。

【关键词】 黄斑变性/诊断; 黄斑变性/治疗; 脉络膜新生血管化/药物治疗; 抗体,单克隆/治疗应用; 述评

中图分类号:R774.1

How to standardize and optimize the clinical practice pattern to improve diagnosis and treatment of age-related macular degeneration: interpretation of the Age-Related Macular Degeneration Guidelines of Royal College of Ophthalmologists WANG Feng-hua, SUN Xiao-dong. Department of Ophthalmology, Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China
Corresponding author: SUN Xiao-dong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

【Abstract】 The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration (AMD) is an international hotspot of eye research. Successful clinical applications of anti-VEGF drugs promoted both basic research and clinical practice of AMD. A number of countries and professional societies have established clinical guidelines for AMD management, including the epidemiology, risk factors, diagnosis, classification, and treatment process. These AMD guidelines are mostly based on recently published results of clinical trials, provided good model of evidence based medicine. It is urgent and necessary to have our own guideline which is suitable for Chinese patients. Reviewing and learning existed guidelines will help us to improve the clinical practice of AMD in China.

【Key words】 Macular degeneration/diagnosis; Macular degeneration/therapy; Choroidal neovascularization/drug therapy; Antibodies, monoclonal/therapeutic use; Editorial

老年性黄斑变性(AMD)的治疗和研究是国内外眼底病研究的热点^[1-3]。2006年,抗血管内皮细胞生长因子-A(VEGF-A)药物治疗新生血管性AMD取得了突破性进展^[4-6]。在此背景下,欧洲视网膜医师协会、国际眼科理事会、美国眼科学会、英国皇家眼科学院(RCOPh)等学术团体,基于最新临床试验结果及专家委员会对循证医学证据的集体判断和评估,先后更

新和制订了新的相应AMD临床实践指南^[7-9]。在中国,抗VEGF-A药物治疗刚刚开始,还缺乏相关循证医学证据验证和完善符合我国国情的AMD诊治规范。因此,了解国外AMD临床指南现状,对于规范我国AMD临床实践具有积极参考意义。结合我国AMD治疗现状,我们对2009年RCOPh AMD临床指南进行解读,期望对指导我国眼科医师开展AMD诊治临床实践和为今后修订完善我国AMD诊治指南提供参考。

1 AMD的流行病学和分类

1.1 AMD的定义和危险因素

DOI:10.3760/ema.j.issn.1005-1015.2012.05.002

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2011CB707506);国家自然科学基金(81100678);上海市科委眼底病重点实验室开放课题(07Z22911)

作者单位:200080上海交通大学附属第一人民医院眼科,上海市科委眼底病重点实验室

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

RCOph AMD 临床指南中,对 AMD 进行了明确定义,特指年龄 ≥ 50 岁的老年人视网膜中心区域(黄斑)出现的无明显原因导致的老年性改变。在疾病早期,脂肪物质累积成为视网膜色素上皮(RPE)细胞下以及 Bruch 膜内的沉积物。一旦出现脂肪物质的局灶性沉积,则可以判定为玻璃膜疣(drusen),临床检查时可见视网膜白黄色斑点。RPE 细胞也会出现形态学改变,临床表现明显,可见色素沉着或色素减退区域。一般而言,玻璃膜疣和 RPE 异常并不会引起中心视觉功能障碍。一部分存在早期改变的患者会进展成重度中心视力减退。视力减退通常是因为发生了晚期区域性萎缩和(或)新生血管性 AMD。

晚期 AMD 的危险因素,可大致分为眼部异常和全身性异常 2 大类。包括早期眼底异常色素沉着、玻璃膜疣、屈光状态,患者生活方式,基础内科疾病以及遗传危险因素等。了解这些危险因素,对早期发现患者,促进、指导患者采取健康生活方式有积极意义。

1.2 疾病分型

目前有多种 AMD 分类方案。在 RCOph AMD 临床指南中,主要介绍了 Wisconsin AMD 分级体系(WARMGS)、早期 AMD(ARM)国际分类体系和年龄相关性眼病研究(AREDS)组织制定的可供临床使用的 4 级分类标准^[10-12]。WARMGS 是现有 AMD 分型的基础,对 AMD 各种病变类型和大小进行了全面、细致评价。ARM 国际分类体系与 WARMGS 类似,都必须基于立体眼底成像的标准化系统分级,因而限制了其在临床实践中的运用。从临床实践来看,AREDS 分型从无 AMD、早期、中期到晚期,分为 AREDS 1~4 级。它的另一个特点是结合 AREDS 10 年的前瞻性研究结果,提出基于 3 个方面的因素来预测 AMD 进展情况的五步评分法,得分为 0~4 分,用于预测 5 年内进展为晚期 AMD 的大致风险,颇有临床价值。3 个因素分别为是否存在直径 $>125 \mu\text{m}$ 、接近视盘边缘正常视网膜静脉大小的玻璃膜疣,是否存在 RPE 细胞异常,以及是否为单眼晚期 AMD。因此,在 AMD 相关治疗和随访策略中,目前多以 AREDS 分型为基础。

2 AMD 的诊断和视功能损伤评价

RCOph AMD 临床指南对疾病诊断方法、视功能损伤的自然病程进行了详细描述,其意义在于规范诊断方法的同时,根据 AMD 的自然病程,针对不同阶段的 AMD 患者提出诊疗建议。

由于近年来眼科辅助检查技术快速发展,指南中

所列出的相关检查,可以概括为形态学和功能学两个部分。形态学检查主要为视网膜成像术,其中荧光素眼底血管造影(FFA)检查适用于确定脉络膜新生血管(CNV)的范围、类型、大小及位置;吲哚青绿血管造影(ICGA)检查适用于评估黄斑出血或疑似视网膜血管瘤样增生病变(RAP)或特发性息肉样脉络膜血管病变(PCV)患者,以及区分非血管形成性与血管形成性视网膜色素上皮脱离(PED);第 3 代或分辨率更高的光相干断层扫描(OCT)检查是 AMD 诊断以及监测治疗效果中所必需的;眼底自身荧光可以反映 RPE 细胞的健康状况,用于萎缩型 AMD 患者随访。

AMD 导致视功能损伤可以包含多个方面^[13-15]。其中,中心视力下降是最常见的损伤;还包括近视力下降后患者阅读速度减慢;对比敏感度、色觉、暗适应和暗视敏感度下降。对比敏感度的下降可能对患者生活质量产生显著影响。其原因与 AMD 自然病程中发生的地毯样萎缩(GA)或者形成的 CNV 都趋向中心凹发展,从而导致视功能明显受损有关^[14]。对 AMD 患者进行检查时不应该忽视对患者视功能和生活质量的全面评价。

3 新生血管性 AMD 的治疗

美国眼科学会的 AMD 临床指南中,对各种治疗的依据和循证医学证据强度进行了详细标注,以便医师进行判断。而 RCOph AMD 临床指南中,由专家委员会根据现有研究结果,推荐了一线和二线治疗,更便于操作(图 1)。传统的 AMD 相关 CNV 治疗包括激光光凝治疗、维替泊芬光动力疗法(PDT)治疗、手术治疗、放射治疗等。目前国内常用的治疗为维替泊芬 PDT 治疗,较之激光光凝治疗的主要优势是对于病灶上方的视网膜损伤小^[16]。对控制 AMD 发展,维持患者视功能有 A 级循证医学证据支持^[16-21]。但随着抗 VEGF-A 药物出现,上述疗法正在逐渐退出一线治疗。

3.1 抗血管生成药物

RCOph AMD 临床指南详细列举了目前在欧美或其他国家已经上市的各种抗血管生成药物,包括哌加他尼钠(Macugen; Eyetech, 辉瑞),醋酸阿奈可他(Retaane; 爱尔康),雷珠单抗(ranibizumab; 商品名 Lucentis; 基因泰克, 诺华),贝伐单抗(bevacizumab; 商品名 Avastin; 基因泰克, 罗氏)等等。这些药物通过眼内或眼周注射,能够不同程度抑制 CNV 的发展,甚至使患者视功能得以恢复,因而成为目前各个指南主要推荐治疗方法。其中,哌加他尼钠和雷珠单抗可以用于所有中心凹下 CNV 的治疗。雷珠单抗获得了包括

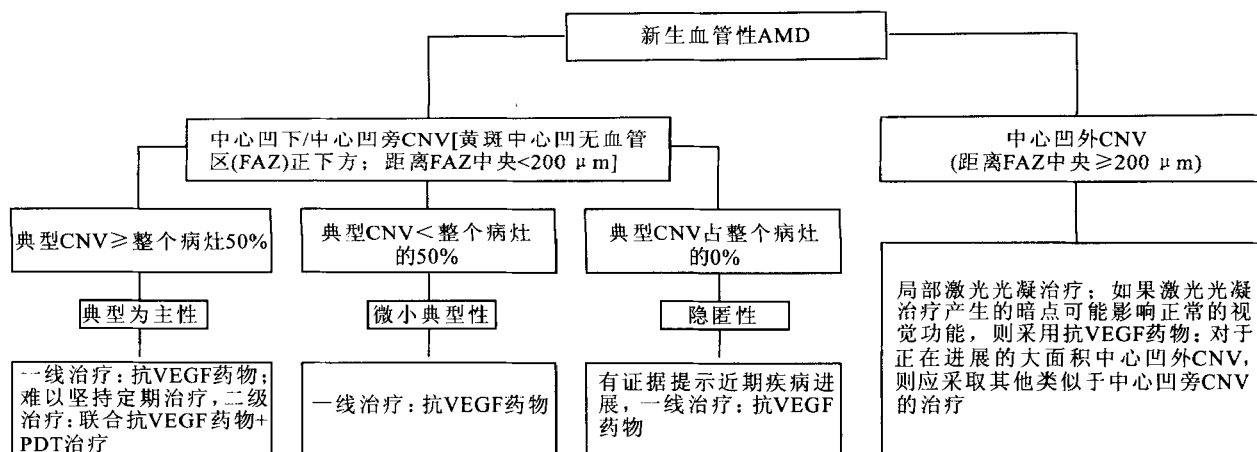


图1 新生血管性 AMD 诊疗建议

抗 VEGF 治疗继发于 AMD 的微小典型性/隐匿性 CNV 研究 (MARINA)、抗 VEGF 治疗继发于 AMD 的典型性 CNV 研究 (ANCHOR) 和雷珠单抗治疗继发于 AMD III b 期多中心双盲随机对照研究 (PIER) 等大样本随机临床实验较为广泛的 A 级循证医学证据支持, 证明其有效性和其安全性^[5,6,22]。贝伐单抗是目前世界范围内广泛使用的另外一种抗 VEGF-A 药物。由于现有指南发布时间均早于贝伐单抗和雷珠单抗比较研究的 AMD 治疗比较研究 (CATT) 试验一年期结果, 同时, 贝伐单抗应用于 AMD 患者属于“超适应症应用”, 除提示医师使用前应明确告知患者外, RCOph AMD 临床指南未将其作为一线治疗药物。

在 RCOph AMD 临床指南中, 另一特色是提出了联合治疗新生血管性 AMD 的指导意见。对于不能经常随访的患者, 指南建议可以考虑将 PDT 与雷珠单抗联用或 PDT 联合抗 VEGF 药物和地塞米松的三联疗法作为二线治疗。但是, 至今为止, 还没有强有力的循证医学证据表明联合治疗优于雷珠单抗单药治疗。对于中国的 AMD 患者来说, 受到地域条件不平衡限制, 定期随访和按月治疗比较困难, 联合治疗仍然是可以考虑的方案。

3.2 治疗给药指南

RCOph AMD 临床指南建议在 CNV 确诊后再开始治疗。应确定 CNV 的病灶类型、与中心凹的位置关系以及病灶的大小, 并将这些信息记录在病历中。基线评价应包括最佳矫正视力 (BCVA)、FFA 和第 3 代或分辨率更高的 OCT 检查结果。应记录合并的眼科疾病以及相关的既往病史和用药史。对于疑似 RAP 和特发性 PCV 的患者, 应考虑行 ICGA 检查以确诊, 这一点对于 PCV 高发的中国人群来说, 需要特别关注。因为诊断将影响到治疗的选择和预后。

由于现有抗血管生成药物都需要多次给药才能维持疗效, 治疗和随访时间可能长达 2 年甚至终身, 同时, 眼内注射本身存在一定风险。因此, 从治疗起始, 就必须和患者进行充分沟通, 以期取得良好的配合, 从而达到最佳疗效。RCOph AMD 临床指南中根据新生血管类型, 提出了具体建议。如对于影响视力最为显著的中心凹下 CNV 病灶, RCOph AMD 临床指南推荐选用雷珠单抗 0.5 mg 进行治疗。哌加他尼钠没有得到英国国家卫生和临床医疗优选研究所的推荐。但如果资料显示患者对雷珠单抗过敏或由于后勤原因难以实现每个月随访, 则可以申请使用哌加他尼钠。此外, 如果之前使用哌加他尼钠治疗后效果较好, 也可以继续接受哌加他尼钠治疗。

虽然药物能够应用于几乎所有的 CNV 类型, 但是如果存在中心凹永久性结构损伤或有证据证明或怀疑患者对雷珠单抗或同类产品过敏时, 建议不要选择雷珠单抗。

3.3 玻璃体腔注射和随访

玻璃体腔注射应当由经验丰富的眼科医生来操作或在其指导下完成注射, 必须在手术室或专用无尘室中进行。与玻璃体腔注射相关的潜在严重不良事件包括眼内炎、白内障、玻璃体积血和视网膜脱离。玻璃体腔注射后建议连续 1 周局部滴用广谱抗生素, 但应明确告知患者可能出现的情况, 并提供电话号码以便患者在发现问题时联络医生。一旦疑似眼内炎, 应立即前往医院就诊。注射后 4~6 周门诊复查, 具体时间取决于所注射的治疗药物。有关注射具体操作指南可在 RCOphth 网站上获取, 下载网址为 <http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/published-guidelines/IntravitrealInjectionsJuly2006.pdf>。

雷珠单抗治疗最初建议每隔 4 周注射 1 次, 共注

射 3 次,称为负荷期;然后进入维持期,根据糖尿病视网膜病变早期治疗研究组视力表最小分辨角对数视力的 BCVA、病史和检查以及 OCT 和(或)血管造影检查结果来对患者进行监测。2 次注射之间的间隔时间不得小于 4 周。预计所有患者都将接受 3 次负荷剂量的雷珠单抗注射,除非存在特殊的禁忌证。

3.4 继续治疗、暂停治疗和终止治疗的标准

由于雷珠单抗治疗仅能使 1/3 的患者视力明显改善,而其他患者只能维持原有视力,还有 10% 左右的患者治疗无应答,并且由于多数患者无法坚持接受每个月 1 次的注射治疗,因此,如何以最少的治疗次数达到良好治疗效果,其维持继续治疗标准始终存在争议。RCOph AMD 临床指南建议注射了 3 次后,如果出现下列情况,则应继续注射:(1)病灶持续活动的证据;(2)病灶对重复治疗仍有应答;(3)没有继续治疗的禁忌证。疾病活动表现为经临床和(或)OCT 检查确定的视网膜、视网膜下或 RPE 下积液或出血、FFA 提示病灶生长和(或)视力减退。

同时,RCOph AMD 临床指南也明确提出了暂停治疗和终止治疗的标准:(1)如果出现疾病没有活动,或者与药物、注射操作相关的一种或多种不良事件,应考虑暂停治疗;(2)当疑似或确定患者对雷珠单抗过敏,建议改用吡加他尼钠或 PDT;(3)当治疗侧眼睛因 AMD 而非其他病理改变导致 BCVA 下降,提示治疗效果差或出现了不良事件,或两者兼有,应考虑永久终止治疗;(4)尽管采用了最佳治疗方案,连续 3 次随访仍有形态学证据提示病灶恶化,也应该考虑永久终止治疗。

4 非新生血管性 AMD 的治疗

目前,对于晚期非新生血管性 AMD 的治疗方法有限,虽然有不同的药物被尝试用于治疗 GA,但是还没有明确证据表明其疗效,主要处置包括咨询和康复(图 2)。

5 RCOph AMD 临床指南中其它的相关内容

根据当地的医疗资源配置情况,RCOph AMD 临床指南还对患者转诊、门诊的诊疗程序以及未来研究方向提供了指导和建议,可能不完全适用于中国。但是,值得注意的是,即使治疗取得了突破性进展,仍然有许多患者可能因错过治疗时期,或者晚期萎缩型 AMD 而导致视功能永久损伤。如何帮助这些患者获得良好的医疗咨询,RCOph AMD 临床指南提出了一些可资借鉴的建议。如建立患者档案,协助患者获得社会支持和康复服务信息;同时,对患者进行必要的心理辅导和疏导也非常重要。这些建议有助于改善患者因视力损伤而降低的生活质量。

6 小结

RCOph AMD 临床指南对 AMD 诊疗过程进行了详细的阐述,并且建议对活动性新生血管性 AMD 患者,可以采用玻璃体腔注射药物作为一线治疗;初始治疗期后采用按需治疗方案联合每个月监测 1 次使视力改善或稳定;同时,确定与治疗结果相关的预后因素在个体化治疗策略中很重要,临床研究的新数据可以帮助进一步完善现有 AMD 治疗指南。这些内容,多数基于现有较强的循证医学证据,对于 AMD 循证医学临床实践具有积极指导意义。

需要注意的是,现有 AMD 指南都基于国外人群的临床试验结果,在国内还缺少相关循证医学证据,特别是 A 级证据。我们迫切需要相关临床研究,并据此验证和完善具有中国特色的 AMD 治疗的临床指南,帮助规范和提高我国眼科医师在 AMD 诊治中临床实践活动,从而挽救更多的 AMD 患者。这不仅是一个重大的医学问题,同时对于应对人口老龄化带来的社会责任,切实提高老年人生活质量,缓解医疗资源紧缺,以及防盲治盲有着重要的社会和科学意义。

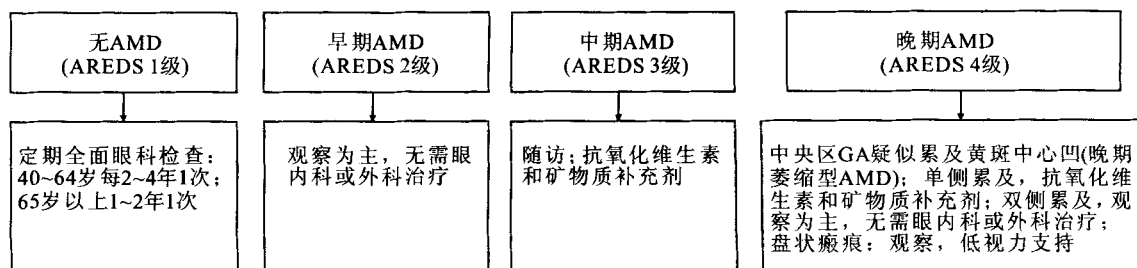


图 2 非新生血管性 AMD 诊疗建议

7 参考文献

- [1] Klein R, Klein BE, Tomany SC, et al. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, 2002, 109: 1767-1779.
- [2] Wang JJ, Foran S, Smith W, et al. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: the Blue Mountains Eye Study cohort. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121: 658-663.
- [3] Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*, 2010, 94: 2-13.
- [4] Bressler NM, Chang TS, Suner IJ, et al. Vision-related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology*, 2010, 117: 747-756.
- [5] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1419-1431.
- [6] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2006, 355: 1432-1444.
- [7] American Academy of Ophthalmology Retina panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines: age-related macular degeneration [EB/OL]. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology (AAO), 2008. <http://www.aao.org/PPP>.
- [8] Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007, 85: 486-494.
- [9] Age-related Macular Degeneration Guidelines for Management [EB/OL]. London: The Royal College of Ophthalmologists, 2009(2009-02). <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>.
- [10] Klein R, Davis MD, Magli YL, et al. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*, 1991, 98: 1128-1134.
- [11] The International ARM Epidemiological Study Group. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 1995, 39: 367-374.
- [12] Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132: 668-681.
- [13] Tarita-Nistor L, Brent MH, Steinbach MJ, et al. Fixation patterns in maculopathy: from binocular to monocular viewing. *Optom Vis Sci*, 2012, 89: 277-287.
- [14] Takeuchi K, Kachi S, Iwata E, et al. Visual function 5 years or more after macular translocation surgery for myopic choroidal neovascularisation and age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*, 2012, 26: 51-60.
- [15] Neelam K, Nolan J, Chakravarthy U, et al. Psychophysical function in age-related maculopathy. *Surv Ophthalmol*, 2009, 54: 167-210.
- [16] Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of a single treatment in phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 1161-1173.
- [17] Schmidt-Erfurth U, Miller JW, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 1177-1187.
- [18] Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report 1. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1999, 117: 1329-1345.
- [19] Bressler NM; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials: TAP report 2. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 198-207.
- [20] Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes: TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120: 1443-1454.
- [21] Kaiser PK, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension: TAP Report No. 8. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244: 1132-1142.
- [22] Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145: 239-248.

(收稿日期: 2011-11-10)
(本文编辑: 张世雯、唐健)

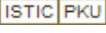
· 消息 ·

征集《中华眼底病杂志》2013 年报道重点的说明

通过专题号的形式集中反映眼底病临床研究的热点难点以及读者阅读兴趣诉求是本刊的特色之一。为此, 欢迎广大作者、编者、审稿人以及眼底病相关产品供应商朋友对本刊 2013 年的报道重点提出意见和建议, 把您最想阅读的、希望发表的、准备营销推广的等可能与本刊报道重点相关的成熟想法或是点滴思维告诉我们。我们将根据大家的意见和建议以及本刊的稿源情况, 遴选、组织 2013 年各期专题号报道计划, 优化报道重点及刊出时间。通过我们大家的共同努力, 提升本刊学术信息的密集程度和传播质量, 充分发挥期刊的学术导向作用。

本刊编辑部

规范和优化临床诊疗实践,提高老年性黄斑变性治疗水平:英国皇家眼科学院老年性黄斑变性临床指南解读

作者: [汪枫桦, 孙晓东, WANG Feng-hua, SUN Xiao-dong](#)
作者单位: [上海市科委眼底病重点实验室, 上海交通大学附属第一人民医院眼科, 200080](#)
刊名: [中华眼底病杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Ocular Fundus Diseases](#)
年, 卷(期): 2012, 28(5)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhydb201205002.aspx