

· 专家述评 ·

影响抗 VEGF 药物治疗湿性 AMD 疗效的因素和对策

戴虹 卢颖毅

100730 北京医院眼科

通信作者:戴虹, Email: dai-hong@x263.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.01.001

【摘要】 新生血管性年龄相关性黄斑变性又称为湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD),是世界上老年人主要致盲疾病之一,抗血管内皮生长因子(VEGF)药物的玻璃体注射疗法是目前治疗wAMD的主要方法。然而在长期的随诊中发现,部分患者经抗VEGF治疗后视力并未得到明显改善甚至下降,或视力提高后不能长期维持,因此眼科医师应该关注相关疗效的影响因素。影响wAMD疗效的因素是多方面的,包括抗VEGF药物治疗wAMD的局限性、患者自身的条件、脉络膜新生血管(CNV)病灶的特征、治疗方案的制定和执行等。CNV病灶的影像学表现及治疗时机可作为疗效预后判断的指标,而治疗方案的合理制定和优化是提高疗效的可能措施。分析和了解影响wAMD疗效的因素可为制定患者个体化治疗方案和达到最好的视力收益提供依据,眼科医师应该充分认识wAMD个体化治疗的重要性。

【关键词】 湿性相关性黄斑变性/药物疗法; 人源化单克隆抗体/治疗应用; 血管生成抑制剂/治疗应用; 血管内皮生长因子A/拮抗剂 & 抑制剂; 玻璃体注射; 疗效; 影响因素; 策略

基金项目: 国家自然科学基金项目(81441026); 北京市自然科学基金项目(7152123); 首都特色临床研究项目(Z151100004015147)

Influence factors and strategies of anti-VEGF therapy for wet AMD Dai Hong, Lu Yingyi

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital 100730

Corresponding author: Dai Hong, Email: dai-hong@x263.net

【Abstract】 Neovascular age-related macular degeneration is also known as wet age-related macular degeneration (wAMD), which is now one of potentially blinding diseases in elder population worldwide. The application of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs is becoming the first-line therapy for wAMD at present. However, during the long-term follow up, we find that the vision of some patients dose not improve even falls after treatment, or the vision is unable to keep for a long term after its improvement. Hence, to find the key factors that affect the therapeutical effect is the focus issue nowadays. There are many factors that affect wAMD curative effect, including the limitation of drug itself, the personal conditions of the patients, the features of the chorioidal neovascularization (CNV), the formulation and implementation of the treatment regimen, etc. Imaging features of CNV and treatment timing can serve as the available indexes to analyze the prognosis. In addition, reasonable and optimized managing regimens for wAMD probably is an approach to improve the treating effect. Understanding of the factors that affect curative effect of wAMD is benefit for us to setup the individualized therapy and achieve the best vision. Ophthalmologists should fully recognize the importance of wAMD individualized treatment and management.

【Key words】 Wet macular degeneration/drug therapy; Antibodies, monoclonal, humanized/therapeutic use; Angiogenesis inhibitors/therapeutic use; Vascular endothelial growth factor A/antagonists & inhibitors; Intravitreal injection; Treatment outcomes; Influencing factors; Strategies

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81441026); Beijing Natural Science Foundation (7152123); The Capital Characteristics Clinical Research Project (Z151100004015147)

自 2006 年以 ranibizumab 为代表的抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物应用以来,抗 VEGF 药物已广泛用于治疗各种类型的湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 的一线用药。随着抗 VEGF 治疗方法的应用, wAMD 导致的不可逆盲在过去 10 年间下降了 50%^[1]。然而,长期的临床随访结果表明,并非所有的 wAMD 患者接受抗 VEGF 药物治疗后视力都能提高或维持。一项随访 7.3 年的相关研究发现,在随访末期 43% 的患者视力提高,其中视力提高 ≥ 15 个字母者占 12.3%, 视力下降 ≥ 15 个字母者占 33.8%。另外一项研究显示,在治疗后的第 5 年末,51% 的患者视力提高,其中视力提高 ≥ 15 个字母者占 11.6%, 视力下降 ≥ 15 个字母者占 16.3%, 说明仍有相当一部分 wAMD 患者治疗后视力提高后未能长期维持、或治疗后视力不提高或下降^[2], 其原因可能包括: (1) 抗 VEGF 药物治疗后虽然脉络膜新生血管 (choroidal neovascular, CNV) 病灶稳定, 但逐渐出现局部组织瘢痕纤维化或萎缩, 损害视功能。(2) 抗 VEGF 药物治疗后 CNV 病灶仍反复活动, 导致视网膜的水肿、渗出和/或出血, 导致视功能障碍。因此, 寻找影响疗效的可能因素, 制定合理的、个体化的治疗方案以提高疗效, 改善视功能是临床眼科医师的关注点。

1 抗 VEGF 药物治疗 wAMD 的局限性

wAMD 的 CNV 形成过程是多因素作用的结果, VEGF 是其中重要的生长因子, 抗 VEGF 药物可以对 CNV 的发生及发展过程起到明确的阻断作用^[3], 但不能针对 CNV 的病因进行有效控制, 亦不能阻止 CNV 的病灶发生瘢痕纤维化, 而病灶的瘢痕纤维化是 wAMD 病程最终阶段的主要病理改变^[4], 所以在 wAMD 治疗中, 单独的抗 VEGF 药物治疗本身存在一定的局限性。针对导致 CNV 发生及发展的多因素的联合疗法, 尤其是联合减少组织瘢痕纤维化的药物将是治疗 wAMD 的趋势。

2 抗 VEGF 药物治疗 wAMD 疗效的影响因素

2.1 患者个体的基因表型

部分患者对抗 VEGF 药物治疗的敏感性及其疗效取决于患者的基因表型, 许多基因位点与抗 VEGF 药物的敏感性和疗效、预后有关, 如 CFH rs1061170、VEGFA rs699947、rs833069、rs3025000 等^[5]。但目前尚未发现抗 VEGF 药物治疗相关的特异性基因位点, 还不能依据基因检测进行精准的预测。寻找和发现特

异的基因位点或某些与疗效相关的生物标志物可为精准医疗方案的制定提供依据, 将是以后的研究方向。

2.2 患者的基线特征

患者的一些基本情况如年龄、治疗时间、基线视力等与抗 VEGF 药物治疗的预后和疗效有关。患者年龄越大, 视网膜脉络膜的变薄等退行性变化越明显, 感光细胞的数量越少, 损伤的修复能力则越差^[6]。反之, 患者的年龄越小, 预后相对越好。

治疗的时机也是影响疗效的关键问题之一, 越早治疗, 疗效越好^[7]。2015 年欧洲视网膜大会上, 一项关于 1 185 wAMD 眼的治疗分析报告显示, 如果治疗的时间提前 2 周, 则能平均获得增加 5 个字母的视力收益, 缩短患者的就诊和治疗时间。

基线视力对视力的预后也有明显影响, 基线视力往往与发病时间、病灶大小、是否累及中心凹区域及是否对光感受器细胞有损伤等有关, 是反映 CNV 病灶影响视功能程度的重要指标, 基线视力越好, 说明病灶对视功能的影响越小, 其治疗的预后越好^[8]。这与基线视力较差的患者治疗后视力提高较多的现象并不矛盾。

2.3 患者 CNV 的病灶特征

CNV 病灶的特征与疗效密切相关, 也是临床上判断预后的主要观察指标。病灶的面积、是否累及中心凹区域、对视网膜光感受器的破坏程度、病灶的分类、病灶活动性等都对治疗的结果有影响。病灶面积越小, 疗效越好, 如病灶面积 4 倍于视盘面积 (disc area, DA) 的患者, 视力预后较差^[6,8]。CNV 病灶的位置十分重要^[9], 位于中心凹旁或外的病灶未累及中心凹区域, 则视功能的损害小, 视力预后好; 如果病灶位于中心凹下或累及中心凹区域, 视功能损伤严重; CNV 病灶局限于脉络膜层的 CNV 病灶未突破视网膜色素上皮 (retinal pigmental epithelial, RPE) 时 (Gass 分型 I 型 CNV, 荧光造影通常表现为隐匿型 CNV), 对视网膜神经上皮层的光感受器细胞影响小, 治疗效果及视力预后较好, 一旦 CNV 病灶突破 RPE 层进入视网膜神经上皮层 (Gass 分型 II 型 CNV, 荧光造影通常表现为经典/经典为主型 CNV), 将不可避免地引起视网膜感光细胞的损伤, 疗效和视力预后较差。临床上可利用 OCT 技术评估 CNV 病灶的位置和视网膜组织的形态变化, 如果组织形态和结构完整, 说明 CNV 病灶对视网膜形态结构的影响较小; 也可通过观察内节/外节反光带、外界膜层反光带的完整性来判断光感受器细胞的破坏程度, 这也是临床上视力预测的重要指标^[10]。

活动性 CNV 病灶对治疗的反应敏感, 病灶的活动

性与病程相关。病程早期和/或表现为视网膜内、视网膜下或 RPE 下积液和视网膜出血、荧光血管造影显示 CNV 病灶渗漏及相关的视力下降等均为病灶活动性的征兆,其中视网膜内、下积液是反映病灶活动性的敏感指标。在部分病程长的患者中,CNV 病灶虽已瘢痕纤维化,但视网膜内仍呈现顽固性囊样水肿,这是由于视网膜屏障功能受损所致,不应视为病灶活动性的指征。OCT 不仅可敏感地显示视网膜内液的变化,也可通过病灶和视网膜组织的影像来了解 CNV 的活动程度,CNV 病灶的边缘不清呈灰色的中等强度反光、视网膜水肿时可见点状高反射物质,则表明病灶处于活动期;如病灶边缘清晰并呈现较强的反光带则说明 CNV 病灶内发生了明显的纤维化。OCT 在观察屏障功能障碍引起的视网膜水肿时可显示视网膜组织结构紊乱、RPE 层反光带减弱、中断或消失。

2.4 黄斑界面异常

黄斑区玻璃体视网膜交界面的状态越来越受到关注,这个界面异常不仅可能与 CNV 的发生和发展有关,还与 CNV 的疗效有关。研究表明,在合并黄斑牵引和黄斑前膜的 wAMD 患者中,治疗效果和视力预后都差于黄斑界面正常的患者^[11]。

3 抗 VEGF 药物治疗 wAMD 过程中的影响因素

wAMD 的疗效不仅与患者的基因表型、基本条件和 CNV 病灶的特征有关联,还与治疗方案密切相关,这也是临床上可以改进和提高的环节。

3.1 诊断是否正确

误诊是 wAMD 疗效欠佳的主要原因,其中脉络膜息肉样病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 误诊为 wAMD 较为常见^[12]。尽管部分 PCV 患者单独使用抗 VEGF 药物治疗有效,治疗后视网膜水肿可消退和出血可吸收,但对于扩张的息肉样病灶 (polyps) 很难消除,尤其是 polyps 大、呈串珠样或有搏动、大范围出血性 PED 的患者单独应用抗 VEGF 药物往往很难控制,需联合光动力疗法进行治疗。此外,wAMD 患者中黄斑部继发的 CNV 病变、其他退行性黄斑病变如成人 Best 病等的误诊是疗效不好或无效的原因之一,在临床上并不少见。

3.2 治疗是否妥当

wAMD 的疗效与抗 VEGF 药物治疗的次数有明确关系,在一定的限度内,随治疗次数的增加,视力提高明显^[13]。目前为寻找治疗次数与疗效之间的最佳平衡点已进行了大量的研究。中国眼底病学组制定的 wAMD 治疗指南中推荐 3+prn 方案:即每个月玻璃体

注射药物 1 次,连续注射 3 个月,之后每个月随诊,根据需要选择治疗^[14]。近年来欧美发达国家的医师为使患者获得更多的视力收益,对治疗方案进行了修改。欧盟国家的治疗方案中建议,在治疗过程中只要视力有所提高,则连续每个月进行玻璃体注射,直至视力稳定至少 3 个月,然后停止注射,不区分初始治疗和随诊治疗,每次连续进行 3 次或以上注射;而美国医师则更多地选择 T&E 治疗方案,即初始治疗至少每个月注射 1 次,连续注射 3 个月,直至病灶稳定,在稳定的情况下每次延长间隔时间,及每次延长间隔 2 周行再次注射,最长间隔 12 周,也就是说,在病灶稳定的情况下,每次间隔 6、8、10、12 周进行注射,一旦病灶活动,恢复间隔 4 周的治疗,此方案为计划性、定期的治疗方案,注射的最长间隔时间为 3 个月。这些方案的改进主要是为了得到更好的视力收益,接近于长期的每月连续注射的视力结果,实现视力收益的最大化。当然这些方案与 3+prn 方案相比增加了治疗次数,同时也增加了治疗成本。在中国由于治疗成本的压力,医师和患者往往顾忌治疗费用出现以下问题:在治疗初期无法坚持连续 3 次每月的注射,一旦病灶稳定即停止治疗;选择再治疗的指征被人为地放宽,往往待病灶活动明显影响视力时方才治疗,或选择较少治疗次数的方案,如 1+prn 方案等。这些方案和策略看似可以减少治疗次数,但长期的随访发现患眼的视力收益受到影响,且总治疗次数并未减少,因为在病灶未完全控制的情况下复发的机会增加,或未在病灶复发初期及时治疗,需再治疗的次数会更多。现在临床上强调的是初始连续 3 次治疗的必要性以及一旦发现病灶活动性的征象即应及时再治疗的问题。视网膜内和/或视网膜下积液的出现和增多是病灶复发的早期征象。近年来血管成像 OCT 的临床应用,使观察 CNV 病灶的面积更直观,比视网膜内和/或视网膜下积液和视力的变化更敏感,可为早期、及时的治疗提供更有用的依据和信息。

3.3 是否有耐药现象发生

部分患者治疗初期对抗 VEGF 药物的敏感性会随着治疗时间的延长和治疗次数的增多而下降,表现为疗效变差或药物维持作用的时间缩短,即产生耐药现象,其发生机制尚不清楚,抗 VEGF 药物抗体的产生可能是其原因之一。随着抗 VEGF 药物治疗次数的增加,患者体内抗 VEGF 药物抗体的滴度增多。这种所谓的耐药现象可通过调换抗 VEGF 药物的类型、注射药物加量、联合用药等方法加以解决。

总之,影响 wAMD 疗效的因素是多方面的,通过对患者自身因素和 CNV 病灶特点的分析可更好地了

解影响疗效的因素,并可根据相应的信息进行患眼预后的判断。临床医师可通过对医疗方案的优化来改善疗效,使视力收益最大化。了解和认识 wAMD 疗效影响因素可为患者个体化治疗方案的制定提供参考。

参考文献

- [1] Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in denmark; year 2000 to 2010 [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(2): 209-213. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2011. 10. 016.
- [2] Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP) [J]. Ophthalmology, 2013, 120(11): 2292-2299. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 03. 046.
- [3] 李筱荣, 刘巨平. 从 VEGF 在湿性年龄相关性黄斑变性发病过程中的作用机制看抗 VEGF 药物治疗 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 04. 001.
Li XX, Liu JP. Recognition of anti-VEGF therapy base on the mechanism of VEGF in wet age-related macular degeneration [J]. Chin J Exper Ophthalmology, 2012, 30(4): 289-292. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 04. 001.
- [4] 黎晓新, 白玉婧. 新生血管性年龄相关性黄斑变性药物治疗的进步和展望 [J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(1): 1-6. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 01. 001.
Li XX, Bai YJ. Current progression and prospect in the targeting therapy of age-related macular degeneration [J]. Chin J Exper Ophthalmology, 2012, 30(1): 1-6. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2012. 01. 001.
- [5] Dedania VS, Grob S, Zhang K, et al. Pharmacogenomics of response to anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration [J]. Retina, 2015, 35(3): 381-391. DOI: 10. 1097/IAE.
- [6] Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: Subgroup analysis of first-year ANCHOR results [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 144(6): 850-857.
- [7] Lim JH, Wickremasinghe SS, Xie J, et al. Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration [J]. Am J Ophthalmol, 2012, 153(4): 678-686. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2011. 09. 013.
- [8] Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2007, 114(2): 246-252.
- [9] Pauleikhoff D. Neovascular age-related macular degeneration: Natural history and treatment outcomes [J]. Retina, 2005, 25(8): 1065-1084.
- [10] Shin HJ, Chung H, Kim HC. Association between foveal microstructure and visual outcome in age-related macular degeneration [J]. Retina, 2011, 31(8): 1627-1636. DOI: 10. 1097/IAE.
- [11] Luttrull JK, Spink C. Vitrectomy after anti-VEGF therapy for epiretinal membranes coincident with age-related subfoveal choroidal neovascularization [J]. Ophthalmic Surg Lasers Imaging, 2008, 39(6): 455-459.
- [12] Hatz K, Prunte C. Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasian patients with presumed neovascular age-related macular degeneration and poor ranibizumab response [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(2): 188-194. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2013-303444.
- [13] 韩菲. Ranibizumab 治疗湿性年龄相关性黄斑变性的系统综述 [J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(10): 941-945. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 018.
Han F. A systematic review of clinical application of ranibizumab in wet age-related macular degeneration [J]. Chin J Exper Ophthalmology, 2011, 29(10): 941-945. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 018.
- [14] 中华医学会眼科学分会眼底病学组中国老年性黄斑变性临床指南与临床路径制定委员会. 中国老年性黄斑变性临床诊断治疗路径 [J]. 中华眼底病杂志, 2013, 29(4): 343-355. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2013. 04. 002.
The clinical guideline and clinical pathway development committee of age-related macular degeneration. Clinical pathway of age-related macular degeneration in China [J]. Chin J Ocular Fundus Diseases, 2011, 29(10): 941-945. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 018.

(收稿日期: 2015-11-03)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

本刊对医学研究中知情同意和医学伦理学描述的要求

根据国际医学期刊编辑委员会提供的“生物医学期刊投稿统一要求”的表述,本刊对作者撰写稿件时关于“知情同意”和“医学伦理学”的描述提出如下要求:

(1) 知情同意 在未事先获得知情同意的情况下,患者有隐私不被侵犯的权力。患者的身份信息,包括姓名、来源、住院号等均不应该以文字、图片或家系信息的方式在出版物上公开,除非这些信息对于本研究是必需的,如需在出版物上显示,应征得患者(或者父母、监护人)签署的书面同意书。

发表的文章中应该省略不必要的患者个人信息,但难以做到完全匿名时(如在照片中掩盖患者的眼部,不足以保护患者的隐私权),应提供知情同意的信息。如果用改变患者的身份特征(如遗传家系等)以保护患者隐私权的方法,作者应该确保这些改变不影响研究的科学性,并且编辑应在文中对此予以说明。

(2) 医学伦理学 以人体为实验对象的研究,作者应该提及试验步骤是否符合相应的负责机构、国家委员会或 1975 年赫尔辛基宣言(2005 年修订)的医学伦理学标准。如果研究过程对是否符合赫尔辛基宣言有疑问或存在一定的问题,作者应当做出客观说明并解释研究的合理性,提交已通过审查机构的批准情况。以动物为实验对象的研究,作者应当说明是否遵循当地的相关机构、学会(国内或国外)及国家实验动物保护和利用指南。

(本刊编辑部)