

· 专家述评 ·

从 EURETINA 最新指南看视网膜静脉阻塞诊疗策略的变化

戴虹 卢颖毅 许晶晶

北京医院眼科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者:戴虹, Email:dai-hong@x263.net

【摘要】 视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是严重危及视功能的常见疾病,在临床治疗策略和方案上并未完全形成共识,国内至今也未见相关指南和共识发表,近期新的国际指南发布对RVO治疗方法和管理策略有了更为全面、清晰的推荐和建议,了解并解读相关指南可为临床实践提供参考,对规范和指导诊疗提供帮助。

【关键词】 视网膜静脉阻塞; 管理; 治疗策略

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.001

Changes of diagnosis and treatment strategies of retinal vein occlusion according to EURETINA updated guidelines

Dai Hong, Lu Yingyi, Xu Jingjing

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, P. R. China. Beijing 100730, China

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

[Abstract] Retinal vein occlusion (RVO) is one of the most common diseases severely threatening visual acuity. There is not a complete consensus on the clinical treatment strategies and schemes, and no guideline or consensus has been published in China. The publication of the latest international guidelines has provided more comprehensive and clear suggestions and advices for treatment and management strategies for RVO. Reading and understanding those guidelines could provide references for clinical practice, and offer help for standard diagnosis and treatment.

[Key words] Retinal vein occlusion; Management; Treatment strategy

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.01.001

欧洲视网膜专家学会(EURETINA)发布了2019年《EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》,引起眼科医生的极大关注,这是2015年以来首次修订的视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)诊疗指南^[1-5]。该指南的修订基于药物大型临床试验结果和长期的随诊资料,形式上采用基本原理-证据-建议的写作结构,对RVO的诊疗策略有了更全面和清晰的建议,涵盖RVO的诊断、检查以及危险因素和全身疾病的控制等内容,为临床医生规范诊疗RVO提供参考依据。

1 RVO 病因及致病风险因素的识别和控制

多种病因可引起RVO,有时可能是多因素综合作用的结果^[6]。RVO临床表现相似,但对治疗的反应和

预后存在差异,复杂性和不确定性是其临床特征之一,部分患者在解除或控制致病风险后病情自行缓解或恢复,也有患者病情反复发作和进展,甚至找不到相关发病因素^[6-7]。

RVO的眼底表现具有特征性,检眼镜检查或眼底图像即可诊断,但应注意与其他疾病鉴别,如血液病所致的凝血或血液黏滞度异常发生的视网膜出血,表现为双侧性;颈动脉阻塞、海绵窦血栓也可出现类似RVO的临床特征;黄斑部毛细血管扩张症的表现与小分支的RVO表现相似。上述疾病的处理原则是注重病因学治疗,RVO诊断前应排除这些病变^[1]。

《2019 EURETINA 视网膜静脉阻塞诊疗指南》建议,首诊的RVO患者,须详细询问病史,检测血压、血

糖、全血细胞计数、红细胞沉降率和 C 反应蛋白,便于病因和致病风险的判断。心血管疾病是 RVO 的常见风险因素,高血压是 50 岁以上 RVO 患者的主要危险因素,有条件的患者可进行 24 h 血压监测。高血脂、糖尿病也是 RVO 的常见风险因素。年轻 RVO 患者的相关病因有引起血液流变学异常、血液黏滞度增高的血栓性疾病,包括骨髓增生疾病、巨球蛋白血症等,以及引起视网膜血管炎的全身性炎症性疾病,包括结节性多动脉炎、结节病、复发性肉芽肿、抗磷脂抗体综合征等;短眼轴与分支 RVO、青光眼与中央静脉 RVO 是相关的局部因素^[7]。该指南建议对未发现常见的致病风险因素或双眼发病/或另一眼底血管异常的年轻患者进行全身系统性检查和血液动力学检查^[1]。

该指南针对 RVO 本身病变治疗无特殊推荐,强调对发病危险因素的识别、控制和处理。

2 RVO 治疗的核心是并发症的处理

2.1 RVO 继发性黄斑水肿

黄斑水肿是 RVO 影响视功能的常见原因。抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 疗法是一线治疗方法^[1-5]。RVO 患者视网膜中 VEGF mRNA 转录和眼内 VEGF 水平增高,VEGF 通过增加紧密连接蛋白的磷酸化增加血管通透性,是破坏血-视网膜屏障的重要介质,血管渗漏形成黄斑水肿。一项 4 年的临床研究发现,抗 VEGF 治疗可使近半数的 RVO 继发性黄斑水肿患者水肿消退(至少在 6 个月内无视网膜内液和下液)和视力提高,仍有部分患者需接受抗 VEGF 的维持治疗,说明抗 VEGF 治疗的有效性和部分患者长期治疗的必要性^[7-8]。

RVO 黄斑水肿治疗时机存在争议。2015 年的部分国际指南中将 RVO 黄斑水肿患者视力 ≤0.5 作为治疗时机,这是基于其自然病程中 >0.5 者视力有自行恢复的可能,加上医疗保险、驾驶视力要求等因素所提出;但视力 >0.5 的患者中仍有部分患者视力下降,视力自行改善的患者中如经治疗也可得到更好的视力收益,重要的是早期接受治疗者可获得更好的视力,显然以视力 ≤0.5 作为治疗启动时机已不适合当前的治疗需求^[4-5]。新指南建议,一旦出现视功能损害,即应及时治疗,强调早期治疗的重要性。

RVO 黄斑水肿的抗 VEGF 治疗结果显示,3+PRN 到 6+PRN 的方案均有效^[8-10],既往的指南建议的方案不尽相同,2019 年的新指南建议基于视力稳定标准的个体化方案,即每个月连续注射至视力稳定(连续 3 次视力随诊无变化)后,至少 1 年内每个月随诊的

PRN 治疗方案(至少经 3 次的每月连续注射的 PRN 方案)能使多数患者视功能提高^[1]。

糖皮质激素应用可抑制 VEGF 的表达,抑制炎性因子,并具有一定的神经保护作用,是 RVO 黄斑水肿重要的治疗方法之一^[4]。2019 年的新指南建议,眼内糖皮质激素(眼内地塞米松植入剂,Ozurdex)可作为有条件的一线治疗和常规二线治疗方法。近期有重大心脑血管疾病史或不愿频繁眼内注射和随诊的患者可将 Ozurdex 作为一线治疗方案;对接受抗 VEGF 治疗疗效不好的患者(接受了 3~6 次注射)可考虑将 Ozurdex 作为常规二线治疗^[1-2]。糖皮质激素与抗 VEGF 治疗联合治疗可使疗效作用时间延长,降低治疗频率。但联合治疗的确切疗效和具体方案有待进一步研究。

Ozurdex 治疗后 3~4 个月可再次注射,每年可接受 2~3 次治疗,但须密切关注眼压和白内障等并发症问题^[11-13]。

黄斑区格栅样光凝曾是 BRVO 黄斑水肿的标准治疗方法,但抗 VEGF 治疗在视力改善方面具有明显优势,激光已成为 RVO 黄斑水肿的二线治疗或联合治疗方法^[1-5]。黄斑区光凝与抗 VEGF 联合应用在治疗次数和视力恢复上与抗 VEGF 单药方案相比无明显收益,不推荐作为一线方案^[1]。缺血型 RVO 黄斑水肿的治疗也是关注点之一。临床研究显示与非缺血型 RVO 相比,缺血型 RVO 黄斑水肿的抗 VEGF 治疗同样可获得良好的视力收益,并可同时改善视网膜无灌注情况,降低视网膜、虹膜新生血管发生的风险,更适于缺血型 RVO 黄斑水肿的治疗。视网膜无灌注状况不影响黄斑水肿的治疗策略^[14-15]。影响 RVO 黄斑水肿疗效的因素包括年龄、血压、病程等,分支 RVO 较中央 RVO 能获得更好的视力。

2.2 缺血性视网膜病变

视网膜无灌注区可导致视盘、视网膜、虹膜表面新生血管,引起玻璃体积血、新生血管性青光眼等,均是 RVO 的严重并发症^[16-17]。视力、眼底棉絮斑、相对性瞳孔传导阻滞、视网膜电图、视野或微视野等可用于缺血型视网膜病变的综合评估,但荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA) 检查的视网膜灌注情况是临幊上常用的诊断缺血性病变的方法^[1]。CVOS 和 BVOS 研究把在标准 55° 眼底检查范围内,FFA 视网膜无灌注区分别超过 10 个和 5 个视盘面积作为缺血型中央 RVO 和分支 RVO 判断标准,这一标准沿用至今。目前,各种广角眼底检查设备得到广泛应用,甚至视网膜检查范围达到 200°(超广角),显然既往诊断标准不适于所有患者。将视网膜无灌注面

积/可检测到的视网膜面积(缺血指数)作为超广角下缺血性视网膜病变的诊断标准仍需在临床实践中验证^[18]。需注意的是不仅要关注视网膜无灌注区范围,更要关注无灌注区部位,后极部无灌注区发生新生血管的风险较高。位于后极范围的病变,既往 CVOS 诊断标准仍较准确。2019 年新指南再次强调,视盘、视网膜或前节部位一旦出现新生血管,视网膜激光光凝治疗是其标准和核心^[1-5],这一原则在抗 VEGF 时代仍适用。缺血型 CRVO 予标准的全视网膜光凝,分支 RVO 的光凝范围位于视网膜无灌注区。

未发生新生血管时是否行预防性视网膜光凝仍有不同意见,国际指南的建议也不尽相同。尽管预防性全视网膜光凝不能阻止虹膜、房角新生血管的发生,但对减少高危患者视网膜新生血管的形成和视网膜 VEGF 因子的释放有积极作用,如无灌注区面积 ≥ 30 视盘面积、后极无灌注区面积 ≥ 10 视盘面积、1 年内无灌注区面积不断扩大、RVO 致病风险因素未能解除并无条件规律随诊的患者等。^[16-17]2019 年新指南建议在有条件密切随诊(1~2 周),或因黄斑水肿正在进行抗 VEGF 治疗的患者至新生血管发生时才用,视网膜光凝,否则可选择预防性光凝。中央 RVO 易引起虹膜、房角新生血管,治疗上更为积极,分支 RVO 发生于视网膜新生血管较少引起新生血管青光眼,预防性光凝的必要性不足^[17,19]。

抗 VEGF 治疗对于新生血管具有良好的抑制作用,缺血型 RVO 患者一旦发生新生血管,即可进行抗 VEGF 治疗。如条件允许可采用即刻、足量视网膜光凝为主的联合抗 VEGF 治疗,如没条件行视网膜光凝则先行抗 VEGF,通过药物或手术创造视网膜光凝条件。研究显示,抗 VEGF 治疗对 RVO 视网膜无灌注区有缓解作用,但难考以维持,即使反复抗 VEGF 治疗,部分患者仍不能阻止新生血管的发生。缺血性 RVO 患者单独用抗 VEGF 疗法有时不能控制新生血管,但可使新生血管及相关并发症得到有效控制,为避免视网膜光凝的损伤,有学者不推荐预防性光凝。

RVO 病因复杂,治疗效果不同,预后不一,临幊上 RVO 的管理和治疗策略在病程的不同时期也不尽相同,新版国际指南对规范诊疗流程、制定治疗决策提供依据,对 RVO 危险因素的排查和控制、黄斑水肿及视网膜有无灌注的治疗提出建议,是 RVO 病程管理的基本内容,值得关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for

the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. Ophthalmologica, 2019, 242 (3) : 123-162. DOI:10.1159/000502041.

- [2] Pulido JS, Flaxel CJ, Adelman RA, et al. Retinal vein occlusions preferred Practice Pattern(®) Guidelines[J]. Ophthalmology, 2016, 123 (1) : 182-208. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.10.045.
- [3] Hykin P, Sivaprasad S, Amoaku W, et al. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines (Royal College of Ophthalmologist)[J]. Eye (Lond), 2015, 29 : 1633-1638. DOI:10.1038/eye.2015.164.
- [4] Berger AR, Cruess AF, Altomare F, et al. Optimal treatment of retinal vein occlusion: Canadian expert consensus[J]. Ophthalmologica, 2015, 234 (1) : 6-25. DOI:10.1159/000381357.
- [5] Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Retinal Vein Occlusions Preferred Practice Pattern ®[J]. Ophthalmology, 2019, ????. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.09.029.
- [6] Ho M, Liu DT, Lam DS, et al. Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment[J]. Retina, 2016, 36 (3) : 432-448. DOI:10.1097/IAE.00000000000000843.
- [7] Garcia-Horton A, Al-Ani F, Lazo-Langner A. Retinal vein thrombosis: The Internist's role in the etiologic and therapeutic management[J]. Thromb Res, 2016, 148 : 118 - 124. DOI:10.1016/j.thromres.2016.11.004.
- [8] Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study[J]. Ophthalmology, 2014, 121 (1) : 209-219. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.08.038.
- [9] Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial[J]. Ophthalmology, 2012, 119 (4) : 802 - 809. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.12.005.
- [10] Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study[J]. Ophthalmology, 2011, 118 (8) : 1594-1602. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.02.022.
- [11] Haller JA, Bandello F, Belfort R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema related to branch or central retinal vein occlusion twelve-month study results[J]. Ophthalmology, 2011, 118 (12) : 2453-2460. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.05.014.
- [12] Gu X, Yu X, Song S, Dai H. Intravitreal dexamethasone implant versus intravitreal ranibizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion in a Chinese population[J]. Ophthalmic Res, 2017, 58 (1) : 8-14. DOI:10.1159/000458534.
- [13] Eter N, Mohr A, Wachtlin J, et al. Erratum to: Dexamethasone intravitreal implant in retinal vein occlusion: real-life data from a prospective, multicenter clinical trial [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255 (1) : 89-96. DOI:10.1007/s00417-016-3568-7.
- [14] Larsen M, Waldstein SM, Priglinger S, et al. Sustained benefits from Ranibizumab for central retinal vein occlusion with macular edema: 24-month results of the CRYSTAL Study [J]. Ophthalmol Retina, 2018, 2 (2) : 134-142. DOI:10.1016/j.oret.2017.05.016.
- [15] Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, et al. Sustained benefits of Ranibizumab with or without laser in branch retinal vein occlusion: 24-month results of the BRIGHTER Study[J]. Ophthalmology, 2017, 124 (12) : 1778-1787. DOI:10.1016/j.ophtha.2017.06.027.
- [16] Khayat M, Williams M, Lois N. Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion[J]. Surv Ophthalmol, 2018, 63 (6) : 816 - 850. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.005.
- [17] Chan CK, Ip MS, Vanveldhuizen PC, et al. SCORE Study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion[J]. Ophthalmology, 2011, 118 (7) : 1364-1372. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.11.020.
- [18] Wang K, Ghasemi FK, Nittala MG, et al. Ultra-wide-field fluorescein angiography-guided normalization of ischemic index calculation in eyes with retinal vein occlusion [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (8) : 3278-3285. DOI:10.1167/iovs.18-23796.
- [19] Hayreh SS, Zimmerman MB. Branch retinal vein occlusion: natural history of visual outcome [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132 (1) : 13-22. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2013.5515.

(收稿日期:2019-12-12)

(本文编辑:杜娟 尹卫靖)