

· 标准与规范 ·

采用治疗—延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识(2021 版)

阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性的治疗—延长方案中国共识专家组

通信作者:孙晓东,Email:xdsun@sjtu.edu.cn

【摘要】 新生血管性年龄相关性黄斑变性(nAMD)是临床上影响视力和致盲的重要原因之一。采用阿柏西普治疗—延长(T&E)方案治疗 nAMD 的疗效确切,可减少患者玻璃体内注射和随访次数,减轻医生随访和患者的经济负担。目前我国眼科临床医生对阿柏西普 T&E 治疗方案的优点、规范的治疗路径及在操作中的注意事项尚缺乏系统的了解,大大限制了该治疗方案在 nAMD 治疗中的推广范围、合理使用和患者获益。2020 年初我国相关研究领域专家组成员在总结我国各级医疗机构采用阿柏西普 T&E 方案治疗 nAMD 存在的临床问题基础上,基于 nAMD、发病机制以及药物作用机制,认真总结既往相关研究成果、充分复习国内外相关指南/共识,结合我国相关领域临床实践和国情讨论并制定本共识,形成使用阿柏西普 T&E 方案治疗 nAMD 推荐意见,以指导我国临床医师更好地理解并规范地采用 T&E 方案治疗 nAMD。

【关键词】 年龄相关性黄斑变性; 血管内皮生长因子; 脉络膜新生血管; 治疗—延长方案; 专家共识; 阿柏西普

基金项目: 上海申康医院发展中心项目 (SHDC2020CR2040B、SHDC2020CR5014)

指南注册: 国际实践指南注册平台 (www.guidelines-registry.cn), IPGRP-2021CN031

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162

Chinese experts consensus of treat-and-extend regimen for management of neovascular age-related macular degeneration by intravitreal injection of aflibercept (2021)

Treat-and-Extend Regimen for Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration Chinese Experts Consensus Group

Corresponding author: Sun Xiaodong, Email: xdsun@sjtu.edu.cn

[Abstract] Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is one of the leading causes of visual impairment and blindness. Using treat-and-extend (T&E) regimen, aflibercept has been proven effective in nAMD treatment. Decreased intravenous injections and follow-up visits greatly reduce financial and follow-up burdens on nAMD patients as well as doctors. However, ophthalmologists in China still lack systematic understanding of the advantages, standardized treating pathway, clinical practice and patients' gains of aflibercept T&E regimen, which greatly limits the extensive promotion and rational use in nAMD treatment. At the beginning of 2020, experts in relevant research fields summarized clinical problems existing in nAMD treatment with aflibercept T&E regimen in China. Based on an extensive survey of the latest progress of nAMD treatment, pathogenesis, drug mechanism, previous relevant research results and guidelines/consensus at home and abroad, and in combination with clinical practice and national conditions in relevant fields in China, a consensus was discussed and formulated. This publication would provide a recommendation for nAMD treatment with aflibercept T&E regimen, which would be helpful for clinicians in China to better understand and standardize the application of aflibercept T&E regimen in nAMD treatment.

[Key words] Age-related macular degeneration; Vascular endothelial growth factor; Choroidal neovascularization; Treat-and-extend regimen; Experts consensus; Aflibercept

Fund program: Hospital Development Center Foundation of Shanghai (SHDC2020CR2040B, SHDC2020CR5014)



Guidelines register: International Practice Guideline Registry Platform (www.guidelines-registry.cn),

IPGRP-2021CN031

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210311-00162

1 本共识形成的背景及意义

1.1 年龄相关性黄斑变性的概念及流行病学

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是全球老年人群主要的致盲眼病, 是世界卫生组织现阶段的重点防盲眼病。根据病理特征可将 AMD 分为干性 AMD 和湿性 AMD。湿性 AMD 又称为新生血管性 AMD (neovascular AMD, nAMD), 黄斑区出现脉络膜新生血管是其致盲的主要病理机制, 可导致视力不可逆损伤, 严重影响患者的生活质量^[1-4]。Meta 分析和统计数据显示, 全球范围内 45~85 岁的人群中 nAMD 的患病率为 8.7%, 2020 年 nAMD 患者人数达到 1.96 亿, 随着人口老龄化加剧, 预计 2040 年将达到 2.88 亿^[4]。中国部分地区的 AMD 流行病学调查结果显示, 国内 AMD 的患病率为 3.50%~9.87% (表 1)^[5-8]。

表 1 我国部分地区 AMD 患病率
Table 1 Prevalence of AMD at some areas in China

作者	发表时间 (年)	地区	调查人数	年龄 (岁)	患病率 (%)
管宇等 ^[5]	2018	江苏省阜宁县	5 947	≥50	7.53
王皓等 ^[6]	2018	重庆市农村地区	2 122	≥50	9.40
杨楨等 ^[7]	2018	南充市顺庆区	2 097	≥50	9.87
徐海铭等 ^[8]	2018	杭州市下城区	2 363	≥50	3.50

1.2 目前 nAMD 临床治疗方案

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是导致脉络膜新生血管生长的关键致病因子。目前抗 VEGF 药物玻璃体内注射是治疗 nAMD 的一线治疗方案^[9], 主要药物有贝伐单抗 (超适应症用药)、雷珠单抗、阿柏西普和康柏西普等, 各种药物的作用机制有所不同, 但其主要作用靶点均为拮抗 VEGF。如何尽可能获得最佳疗效、采取最可行的治疗方法和尽可能减轻随访负担是 nAMD 治疗过程中临床医生和患者共同关注的焦点。早期的 MARINA 研究^[10]和 ANCHOR 研究^[11]采用的是每月固定给药方案, 随访 2 年, 取得了良好的治疗效果。为了减轻每月治疗和随访负担, 探索了 3+按需治疗 (pro re nata, PRN) 方案, 即起始每月注射 1 次, 连续注射 3 次后 PRN 方案的可行性。PIER 研究^[12]采用每 3 个月固定

给药的治疗方案, 随访 1 年, 发现虽然治疗后早期视力改善, 但在随访过程中患者获益得不到有效维持。CATT 研究^[13]和 IVAN 研究^[14]探索 1+PRN 治疗方案的可行性。以上治疗方案均侧重于被动治疗方案, 虽然与每月注射方案取得了同样的疗效, 可减少患者的治疗频次, 但是 PRN 方案获得良好效果的前提是患者具有好的依从性且必须每个月接受随访, 给患者和医疗服务者带来了很大负担。新近的 VIEW 研究^[15]中采用每 2 个月注射 1 次以及改良的 PRN 主动治疗方案, 可有效改善并维持患者的长期视力。此外, LUCAS 研究^[16]和 ALTAIR 研究^[17]均采用治疗—延长 (treat-and-extend, T&E) 方案, 并在固定注射间隔的主动治疗方案基础上结合个性化治疗, 以期在维持治疗效果的前提下进一步降低患者治疗负担和医疗机构服务的负担。

T&E 方案虽然在临床上显示了其潜在的优越性, 但是该方案可行性还取决于药物本身疗效和眼内维持的时间。随着药物开发技术不断发展, 越来越多强效药物获批用于 nAMD 治疗, T&E 方案作为一种 nAMD 主动治疗方案, 其可行性和优越性逐步显现。目前在 nAMD 治疗方案选择上, 越来越多临床医生选择 T&E 方案。美国 ASRS 调查^[18]也显示, 超过 56% 的欧美临床医生选择 T&E 方案作为首选治疗方案。

1.3 形成本共识的意义

目前国内临床医师在应用抗 VEGF 药物治疗 nAMD 时普遍采用 3+PRN 方案, 对于 T&E 方案的治疗优势以及临床操作路径的理解和操作规范程度参差不齐。基于我国临床上治疗 nAMD 过程中存在的临床问题, 为了更好地了解采用阿柏西普的 T&E 方案, 本共识组专家成员自 2020 年初开始在全国主要医疗机构进行相关调查, 并根据调查结果和存在的问题拟定研究方案, 在全国眼科学术大会上组织专家小组, 从 nAMD 的发病过程和病理机制以及阿柏西普的作用机制等角度对国内外相关的指南/共识进行充分复习, 并结合中国临床实际和患者特点进行反复讨论, 起草阿柏西普玻璃体内注射治疗 nAMD 的 T&E 方案专家共识文件。共识稿通过邮箱发送的形式经专家小组各成员多次认真修改, 于 2021 年 3 月形成《采用治疗—延长方案进行阿柏西普玻璃体内注射治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性专家共识 (2021 版)》, 以期提高临床医师对 T&E 方案的理解, 并制定临床规范路径以指导

临床操作,改善患者治疗的依从性,使患者更好地获益。

2 nAMD 的治疗策略

2.1 治疗总目标

nAMD 治疗的总目标是改善视力,减少视网膜内/下积液和渗漏,抑制新生血管的活动性,降低视网膜出血的风险,其中第 1 年的治疗目标是改善视力及其解剖学结构,第 2 年及以后的治疗目标是维持或提高第 1 年的疗效,同时尽可能减少治疗和随访负担^[19-20]。

2.2 治疗作用及适应证

阿柏西普是一种融合蛋白,以 1:1 比例的分子数量与 VEGF-A 强效结合^[21-23],进而抑制血管内皮细胞的分裂和增生,降低血管通透性,从而达到对新生血管性眼病的治疗效果^[24]。VIEW1 和 VIEW2 研究^[15]显示,阿柏西普能以更低的治疗频率(起始每 4 周给药 1 次,连续 3 次后延长至每 8 周给药 1 次)达到与雷珠单抗同等的治疗效果。

2.3 nAMD 现有治疗方案的不足与 T&E 方案的优势

2.3.1 每月固定给药方案及其存在的问题

每月固定给药方案是指每月固定注射 1 次的治疗方案,该治疗方式虽被证实能有效改善并维持提高的视力^[10,13,15,25-26],但该方案存在的最大问题是每月 1 次的玻璃体内注射频率对患者的依从性要求很高,同时给患者带来了较重的经济负担,增加了黄斑区视网膜地图状萎缩发生的可能性,该治疗方案在临床实践中存在一定困难。

2.3.2 PRN 方案及其存在的问题

PRN 方案是目前广泛应用的一种被动治疗方案,目的是在维持疗效的前提下尽可能减少玻璃体内注射频次,仅在患者出现再治疗指征时才再次给药^[13,25,27]。目前指导 nAMD 治疗的依据是光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)图像显示的眼底渗出性改变,如视网膜下积液(subretinal fluid, SRF)、视网膜层间积液(intraretinal fluid, IRF)等^[28-29]。虽然 PRN 方案减少了玻璃体内注射频次,但仍需要每月随访 1 次才能达到定期监测的目的,对患者的依从性要求较高,而在临床实践中患者很难做到每月定期复诊,导致疗效的进一步下降或不稳定,同时该方案只能部分减轻医疗机构和医生的负担。此外, GATT 研究^[13]发现, PRN 方案在治疗的最初 2 年中患者的视力稳定或改善,但是 2 年后 OCT 检查发现,虽然视网膜厚度没有增加,但视力却逐年下降,5 年后最终视力低于基线水平。吲哚菁绿眼底血管造影检查显示,黄斑部新生血管在最初的 2 年内控制较好,2 年后病灶扩大,视网膜结构出现

损害,可能成为视力下降的主要原因。由此可见,AMD 相关的黄斑部新生血管可长期存在并缓慢进展。采用 OCT 影像作为主要指标指导 PRN 方案存在一定的局限性,如可能会忽略那些不符合 OCT 显示的再治疗标准但仍处于生长状态的新生血管病灶,而这些病灶的进展最终可引起视网膜结构的不可逆性损害及视力不可逆性丧失,这可能是 PRN 方案难以维持长期视力获益的主要原因。

2.3.3 T&E 方案及其优势

T&E 方案属于主动治疗方案,包括负荷剂量治疗后每 2 个月 1 次或每 3 个月 1 次的固定注射治疗。VIEW1 和 VIEW2 研究^[15]显示,在阿柏西普 0.5 mg 每 4 周注射 1 次、2.0 mg 每 4 周注射 1 次以及 2.0 mg 每 8 周注射 1 次的 3 个治疗组中患眼最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、中央视网膜厚度等指标的变化值与雷珠单抗 0.5 mg 每 4 周注射 1 次接近,而阿柏西普 2.0 mg 每 8 周注射 1 次治疗组所需要的玻璃体内注射次数和随访次数更少^[15]。

T&E 方案是一种个性化的主动治疗方案,患者从每月注射 1 次的负荷剂量开始,逐渐延长治疗间隔,直至找到维持疗效的最佳治疗间隔;若病灶出现活动性表现,间隔时间可以根据治疗的需要相应缩短^[30-31]。与每 2 个月注射 1 次和 PRN 方案相比, T&E 方案可以明显减少患者的注射和随访次数,减轻患者的治疗负担^[30](表 2)。越来越多的研究证实, T&E 方案是一种有效且实用的替代方案^[16,32-40]。

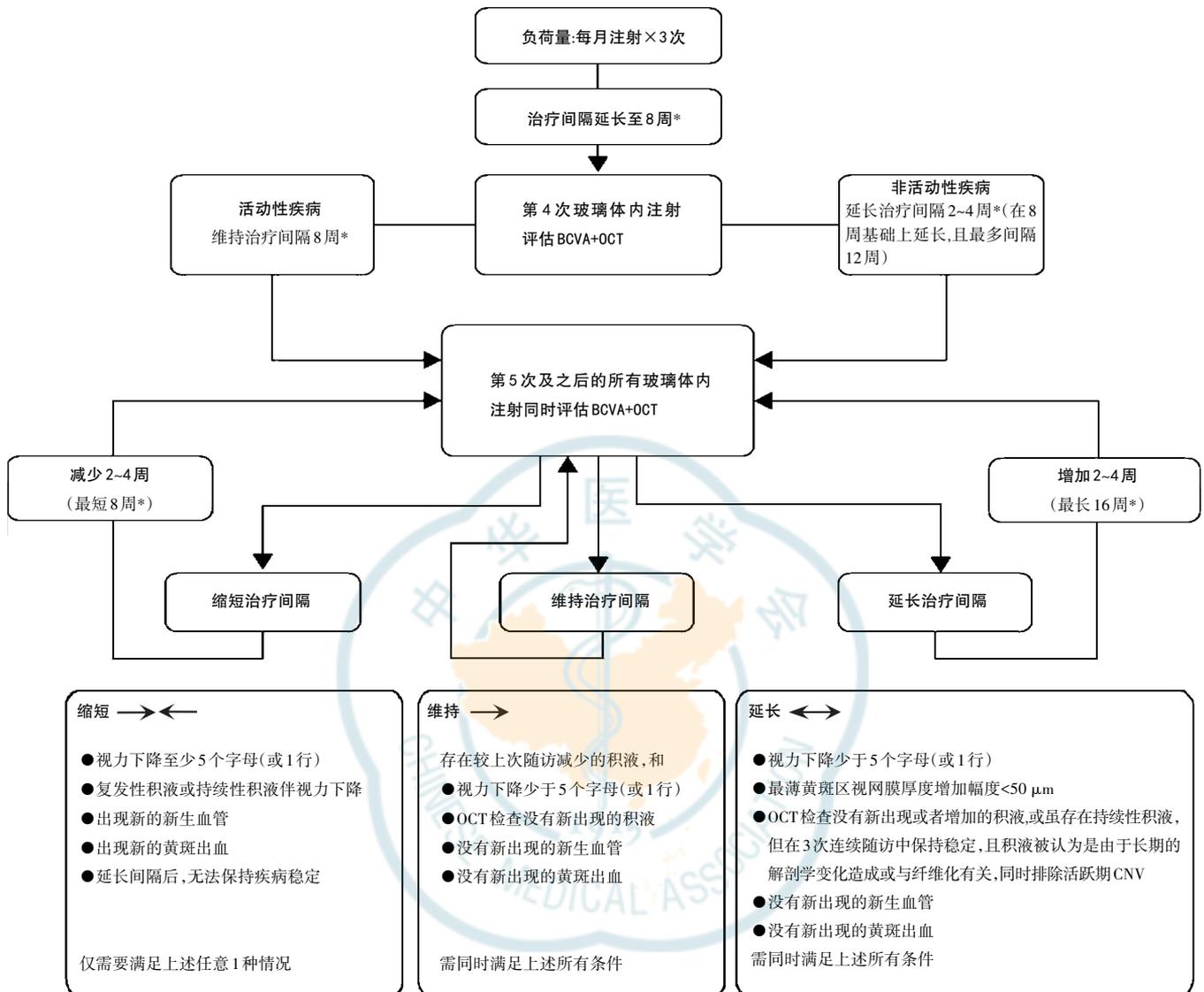
表 2 PRN 方案与 T&E 方案优缺点比较
Table 2 Comparison of advantages and disadvantages between PRN and T&E regimen

PRN 方案	T&E 方案
被动治疗方案	主动治疗方案
注射计划不可预测	注射计划可以预测
只有采取严格的检测和再治疗标准时才可获得良好的长期疗效	长期的视力结局良好
每月 1 次固定随访,医患负担重	注射间隔期内无需随访,医患负担轻
已经临床实践,实施难度较小	新方案实施过程需学习,有一定难度
注: PRN: 按需给药; T&E: 治疗—延长	
Note: PRN: pro re nata; T&E: treat-and-extend	

3 阿柏西普治疗 nAMD 的 T&E 方案标准路径

3.1 阿柏西普 T&E 方案治疗 nAMD 的标准路径图

本共识主要参考 ALTAIR 研究^[17]和 ARIES 研究^[41]以及其他相关研究^[16,30-40,42-43]讨论并制定阿柏西普治疗 nAMD 的 T&E 方案标准路径(图 1)。



* 第1年内在初始每月1针连续3针治疗后,治疗间期短于8周是超适应证使用方法。详细适应证内的使用剂量请参考说明书。在稳定一段时间之后,如果观察到疾病活动性增加或多种临床征象,可考虑减少治疗间隔,增加给药频次并持续一段时间,直到疾病活动性得到控制。如果积液稳定情况下,在无其他渗出性病变更导致的视力下降时,不应该尝试缩短治疗,由临床医生决定增减2~4周的治疗间隔期

图1 阿柏西普治疗nAMD的T&E方案临床路径图 OCT:光相干断层扫描;T&E:治疗—延长;BCVA:最佳矫正视力

3.2 起始治疗阶段

3.2.1 治疗目的 起始治疗的目标是尽快控制病情,迅速提升视力。

3.2.2 治疗路径 起始治疗阶段为3次负荷注射治疗,每隔4周注射1次,治疗完成后延长至每8周注射1次,直至符合延长治疗标准。延长治疗阶段每次随访时均应评估患眼视力和OCT影像。专家组建议在第1次就诊时用OCT来记录基线数据并评估患者对起始治疗的反应。

起始治疗采用临床上常规使用的3次负荷治疗方案,简单且可预测。由于不同患者个体对抗VEGF药物的起始反应不同,因而起始阶段采用足量的药物进行玻璃体内注射对于尽快控制病情进展、优化视力获

益非常重要。根据阿柏西普的说明书要求,完成3次每月负荷治疗且在16周进行第4次注射后才可以延长治疗间隔,主治医师可以根据患者的病情自行决定是否在第3次注射后立即开始维持或延长治疗间隔^[43]。

3.3 延长治疗阶段

3.3.1 治疗目的 最大程度地控制疾病活动性,稳定视力,同时尽可能减轻疾病治疗负担。

3.3.2 治疗路径 患者经过起始治疗阶段后病变处于非活动期且符合延长治疗标准者则进入延长治疗阶段,建议首次延长的治疗间隔不超过12周,同时推荐此次以及随后每次随访时均应进行视力和OCT检查,以评估下一个治疗间隔的时长。

3.4 治疗间隔时间的调整

ALTAIR 研究^[17]表明,治疗间隔增减 2 周或 4 周均具有良好的治疗效果。该研究采用 2 种不同调整治疗间隔方法的 T&E 方案治疗 nAMD,从第 16 周开始将患者按 1:1 的比例随机分为治疗间隔增减 2 周组或增减 4 周组,当满足延长治疗间隔标准,患者根据所在分组每次延长 2 周或 4 周,最长治疗间隔为 16 周。如果满足缩短治疗间隔标准,则根据所在分组每次缩短 2 周或 4 周,最短治疗间隔为 8 周。增减 2 周组和增减 4 周组第 52 周与第 96 周时的视觉效果相似,视力分别从基线增加了 9.0 个字母和 8.4 个字母(52 周)以及 7.6 个和 6.1 个字母(96 周),视网膜中央厚度平均变化分别为 $-134.4\ \mu\text{m}$ 和 $-126.1\ \mu\text{m}$ (第 52 周)以及 $-130.5\ \mu\text{m}$ 和 $-125.3\ \mu\text{m}$ (第 96 周);96 周后 2 个组的平均注射次数均为 10.4 次。

3.4.1 延长 2 周或 4 周 由于目前的研究数据尚无法确定延长 2 周或 4 周哪种方案更好,因此具体的治疗间隔调整方案应由主诊医生确定。本专家组建议对多数患者采用增加 2 周方案,以最大程度地降低疾病复发的风险。但是,对于反应特别好并且在起始治疗期间无视网膜积液的患者可以考虑采用延长 4 周的方案。

3.4.2 缩短 2 周或 4 周 采用缩短治疗间隔方案的常见原因是患眼视力下降,往往与视网膜积液或 OCT 影像提示疾病处于活动期有关,应根据对患者的评估结果确定缩短间隔时间。根据阿柏西普的推荐使用方法,起始治疗阶段后的第 1 年阿柏西普的最短治疗间隔为 8 周,故本专家组推荐 T&E 治疗的间隔时间不短于 8 周,最佳治疗间隔期应视病情而定,最短间隔 8 周的治疗方案应是一种临时措施,以后需根据随访结果决定延长间隔时间。

VIEW 研究^[15]表明,每 8 周接受阿柏西普治疗者中有 20.3% 的患者在第 12 周时有早期持续性 SRF,提示可能需要更频繁的治疗。同样,ALTAIR 研究^[17]中注射间隔不少于 8 周,并且在第 96 周时仍有 37.4% (增减 2 周组)和 33.3% (增减 4 周组)的患者接受每 8 周 1 次注射,表明某些患者的病情在整个研究过程中可能处于持续性活动状态。VIEW 研究^[15]中患者接受治疗后的第 2 年,当至少每 12 周接受 1 次药物注射时,初始的每 8 周 1 次治疗组中有 3.2% 的患者接受了 9 到 11 次注射,表明只有少数患者的病灶为持续活动状态而需要将治疗间隔时间缩短至少于 8 周,即需要更频繁的注射,在实际临床操作中,主诊医师可根据患者的病情将最短治疗间隔缩短至每 4 周 1 次。

3.4.3 维持治疗间隔 当患者对于治疗反应较好但病情暂未完全稳定时应维持当前的治疗间隔方案,直至病情完全稳定后再延长治疗间隔;当治疗间隔时间达到最长之后,仍需维持最长的治疗间隔时间,以防止疾病的反复发作。目前的研究数据显示,阿柏西普的最长治疗间隔时间为 16 周^[17],因此本共识建议最长治疗间隔时间不应超过 16 周。

3.4.4 治疗间隔时间调整的标准

3.4.4.1 延长治疗间隔时间的标准 延长治疗间隔时间的评估标准应同时满足以下所有条件:(1) 视力稳定 连续 2 次 BCVA 检查结果下降 <5 个字母(或 1 行);(2) 视网膜厚度稳定 OCT 检测黄斑区最薄处视网膜厚度增加幅度 $<50\ \mu\text{m}$;(3) 无持续性视网膜积液,包括 IRF 及 SRF,或虽存在持续性视网膜积液,但在 3 次连续随访中保持稳定,且积液被认为是由于长期的解剖学变化所致或与纤维化有关,而并无活跃期 CNV 表现^[44];(4) 没有新出现的新生血管;(5) 没有新出现的黄斑出血。

3.4.4.2 维持治疗间隔时间的标准 维持治疗间隔时间者应同时满足以下条件:(1) 视力下降 <5 个字母(或 1 行);(2) OCT 影像没有新出现的视网膜积液,或积液量少于上次随访结果;(3) 没有新出现的新生血管;(4) 没有新出现的黄斑出血。

3.4.4.3 缩短治疗间隔时间的标准 缩短治疗间隔时间的评估标准为出现下列任意 1 种情况:(1) 视力下降幅度 ≥ 5 个字母(或 1 行);(2) 复发性视网膜积液或持续性积液伴视力下降;(3) 出现新的新生血管;(4) 出现新的黄斑出血;(5) 延长治疗间隔时间后病灶活动性仍不稳定。当出现以下疾病活动征象时,无论患者先前接受的治疗间隔时间方案如何,都应立即将治疗间隔时间缩短至 4 周 1 次以作为补救方案。这些征象包括:(1) 视力下降 ≥ 15 个字母;(2) 黄斑区出现大量出血;(3) 偶尔出现的过度活动性病变,如视网膜色素上皮脱离,或被临床医生认为严重威胁视力的其他渗出性疾病征象。

3.5 治疗暂停方案

至少每 12 周治疗 1 次且达到至少 12 个月病灶处于非活动期的患者可以考虑暂停治疗,但需要强调的是,nAMD 作为一种慢性、进展性疾病,目前的抗 VEGF 药物玻璃体内注射治疗方法无法达到根治的目标,因此即使暂停治疗仍需密切监测(至少每季度 1 次)病情,一旦复发应立即恢复治疗。在临床实际操作中,主诊医师可以根据患者的病情决定是否需要再次进行起始阶段的治疗。

4 T&E 治疗需要关注的其他问题

4.1 关于对侧眼的管理

研究表明,单侧 nAMD 患者对侧眼也会发病,其 3 年后对侧眼 nAMD 的发生率为 42%^[45],因此建议对无症状的对侧眼定期进行眼底检查。一般而言,与首次治疗的患眼相比,对侧眼往往能更及时地发现问题并及时采取干预措施,从而更好地维持视力。因此,对无症状的对侧眼定期进行眼底检查可能会早期发现其发病情况,降低对侧眼受累的概率。因此,本共识推荐临床医师加强对患者进行相关知识的教育,同时定期关注患者对侧眼的视力及眼底变化。

4.2 关于双眼治疗问题

当患者双眼同时进行治疗时,通常采取的治疗间隔时间由病情较重一眼来决定,不需要分别制定每侧眼单独的门诊就诊方案,以减少门诊就诊次数和患者的治疗负担,同时也可以避免过度治疗。若需双眼同时进行治疗时,应在同一次就诊时分别对每侧眼的病情进行评估,实施个体化治疗。然而本共识仍建议尽量避免不必要的同时注射,以降低治疗过程或操作带来并发症的风险。

5 展望

由于人口基线和疾病特征的不同,临床医生应根据患者对于阿柏西普玻璃体内注射的反应进一步确定最佳治疗方案。随着光相干断层扫描血管成像术(optical coherence tomography angiography, OCTA)在临床上的广泛应用以及临床医生对相关理论知识或疾病发病机制认识的逐步加深,建议未来采用 OCTA 影像特征结合 OCT 的 CNV 分型来制定 nAMD 的最佳治疗方案,以达到患者最优视力获益和最少经济负担的目的。

利益冲突 本共识制定专家组对文章内容具有完全独立的主导权与决定权,所有作者均声明不存在任何利益冲突

志谢 感谢梅斯医学编辑为共识的制定所做的初步文字编辑工作

形成共识专家组成员:

执笔专家:

孙晓东 上海交通大学附属第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心 上海市眼底病重点实验室

专家组成员(按姓氏拼音字母排序,不分先后)

常 青 复旦大学附属耳鼻喉科医院

陈长征 武汉大学人民医院

戴 虹 北京医院

韩 梅 天津市眼科医院

梁小玲 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

陆 方 四川大学华西医院

吕 林 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

彭 惠 重庆医科大学附属第一医院

孙大卫 哈尔滨医科大学附属第二医院

徐海峰 山东第一医科大学附属青岛眼科医院

张 凤 首都医科大学附属北京同仁医院

张文芳 兰州大学第二附属医院

参考文献

- [1] Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al. Age-related macular degeneration [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10153): 1147-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2.
- [2] Ross AH, Downey L, Devonport H, et al. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34 (10): 1825-1834. DOI: 10.1038/s41433-019-0747-x.
- [3] Koh A, Lanzetta P, Lee WK, et al. Recommended guidelines for use of intravitreal aflibercept with a treat-and-extend regimen for the management of neovascular age-related macular degeneration in the Asia-Pacific region: Report From a Consensus Panel [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6 (3): 296-302. DOI: 10.22608/APO.2016125.
- [4] Jonas JB, Cheung C, Panda-Jonas S. Updates on the epidemiology of age-related macular degeneration [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6 (6): 493-497. DOI: 10.22608/APO.2017251.
- [5] 管宇, 杨梅, 康丽华, 等. 江苏省阜宁县农村 50 岁及以上人群年龄相关性黄斑变性的流行病学调查 [J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18 (1): 133-136. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.32. Guan Y, Yang M, Kang LH, et al. Epidemiological survey of age-related macular degeneration in population aged ≥ 50 years in Funing county, Jiangsu [J]. *Int Eye Sci*, 2018, 18 (1): 133-136. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.1.32.
- [6] 王皓, 周希媛, 刘苏, 等. 重庆市农村地区 50 岁及以上土家族人群年龄相关性黄斑变性的流行病学调查 [J]. *中华眼科医学杂志: 电子版*, 2018, 8 (4): 157-162. DOI: 10.3877/ema.j.issn.2095-2007.2018.04.003. Wang H, Zhou XY, Liu S, et al. Epidemiological investigation of age-related macular degeneration of over 50 years old Tuijia ethnic group in Chongqing rural district [J]. *Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition)*, 2018, 8 (4): 157-162. DOI: 10.3877/ema.j.issn.2095-2007.2018.04.003.
- [7] 杨桢, 李林茵, 许立帅, 等. 南充市顺庆区中老年年龄相关性黄斑变性患病率及相关因素分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18 (11): 1943-1950. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.01. Yang Z, Li LR, Xu LS, et al. Prevalence and associated risk factors of age-related macular degeneration in aged 50 years and older population in Shunqing district, Nanchong [J]. *Int Eye Sci*, 2018, 18 (11): 1943-1950. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.01.
- [8] 徐海铭, 王鑫, 龚静文. 杭州市下城区 50 岁及以上人群眼病流行病学调查 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2018, 20 (6): 333-338. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-845X.2018.06.003. Xu HM, Wang X, Gong JW. Epidemiological investigation of eye diseases among adults aged 50 years or older in the communities of Hangzhou in China [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 20 (6): 333-338. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-845X.2018.06.003.
- [9] 程子芳, 王雨生, 王海燕, 等. 抗血管内皮生长因子治疗湿性年龄相关性黄斑变性的效果及复发因素分析 [J]. *中华实验眼科杂志*,

- 2021, 39 (1) : 20 - 26. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201104-00743.
- Cheng ZF, Wang YS, Wang HY, et al. Effect of anti-vascular endothelial growth factor therapy on wet age-related macular degeneration and its recurrence factors [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39 (1) : 20 - 26. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201104-00743.
- [10] Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (14) : 1419 - 1431. DOI: 10. 1056/NEJMoa054481.
- [11] Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (14) : 1432 - 1444. DOI: 10. 1056/NEJMoa062655.
- [12] 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 [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145 (2) : 239 - 248. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2007. 10. 004.
- [13] CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (20) : 1897 - 1908. DOI: 10. 1056/NEJMoa1102673.
- [14] Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial [J]. Lancet, 2013, 382 (9900) : 1258 - 1267. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (13) 61501-9.
- [15] Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (12) : 2537 - 2548. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 09. 006.
- [16] Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, et al. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol [J]. Ophthalmology, 2015, 122 (1) : 146 - 152. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 07. 041.
- [17] Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52-and 96-week findings from ALTAIR: a randomized controlled trial [J]. Adv Ther, 2020, 37 (3) : 1173 - 1187. DOI: 10. 1007/s12325-020-01236-x.
- [18] ASRS. 2017 Preferences and Trends Membership Survey [R/OL]. (2017 - 12 - 03) [2021 - 02 - 10]. <https://www.asrs.org/content/documents/2017-asrs-global-trends-in-retina-survey-results.pdf>.
- [19] Patel PJ, Devonport H, Sivaprasad S, et al. Aflibercept treatment for neovascular AMD beyond the first year: consensus recommendations by a UK expert roundtable panel, 2017 update [J]. Clin Ophthalmol, 2017, 11 : 1957 - 1966. DOI: 10. 2147/OPHT. S145732.
- [20] 陈曦, 解正高. Aflibercept 在眼科的应用研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33 (12) : 1144 - 1147. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 019.
- Chen X, Xie ZG. Current advance in the application of Aflibercept in ophthalmology [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33 (12) : 1144 - 1147. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 12. 019
- [21] Stewart MW, Rosenfeld PJ, Penha FM, et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal ranibizumab, bevacizumab, and aflibercept (vascular endothelial growth factor Trap-eye) [J]. Retina, 2012, 32 (3) : 434 - 457. DOI: 10. 1097/IAE. 0B013E31822C290F.
- [22] Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap [J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92 (5) : 667 - 668. DOI: 10. 1136/bjo. 2007. 134874.
- [23] Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects [J/OL]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99 (17) : 11393 - 11398 [2021 - 01 - 10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177445/>. DOI: 10. 1073/pnas. 172398299.
- [24] Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2 : CD011346 [2021 - 01 - 10]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857947>. DOI: 10. 1002/14651858. CD011346. pub2.
- [25] Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0. 5 mg or 2. 0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration [J]. Ophthalmology, 2013, 120 (5) : 1046 - 1056. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 10. 014.
- [26] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results [J]. Ophthalmology, 2020, 127 (4S) : S135 - S145. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2020. 01. 029.
- [27] Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study [J]. Ophthalmology, 2011, 118 (4) : 663 - 671. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 12. 019.
- [28] Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 148 (1) : 43 - 58. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2009. 01. 024.
- [29] Li X, Hu Y, Sun X, et al. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in China [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (10) : 2087 - 2093. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2012. 05. 016.
- [30] Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255 (7) : 1259 - 1273. DOI: 10. 1007/s00417-017-3647-4.
- [31] Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation [J]. Retina, 2009, 29 (10) : 1424 - 1431. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181bfb46.
- [32] Hatz K, Prunte C. Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration [J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100 (10) : 1341 - 1345. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2015-307299.
- [33] Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration [J]. Retina, 2011, 31 (1) : 26 - 30. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3181de5609.
- [34] Ng DS, Kwok AK, Tong JM, et al. Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration in Chinese patients in a clinical setting [J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9 (3) : 424 - 430. DOI: 10. 18240/ijo. 2016. 03. 17.
- [35] Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact [J]. Ophthalmology, 2010, 117 (11) : 2134 - 2140. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2010. 02. 032.
- [36] Rayess N, Houston SK 3rd, Gupta OP, et al. Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159 (1) : 3 - 8. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2014. 09. 011.
- [37] Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years [J]. Retina, 2014, 34 (8) : 1531 - 1538. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000134.
- [38] Toalster N, Russell M, Ng P. A 12-month prospective trial of inject and extend regimen for ranibizumab treatment of age-related macular degeneration [J]. Retina, 2013, 33 (7) : 1351 - 1358. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e3182831265.
- [39] Fung AT, Kumar N, Vance SK, et al. Pilot study to evaluate the role of high-dose ranibizumab 2. 0 mg in the management of neovascular age-related macular degeneration in patients with persistent/recurrent macular fluid < 30 days following treatment with intravitreal anti-VEGF therapy (the LAST Study) [J]. Eye (Lond), 2012, 26 (9) : 1181 - 1187. DOI: 10. 1038/eye. 2012. 174.



- [40] Epstein D, Amrén U. Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept [J]. *Retina*, 2016, 36(9): 1773-1777. DOI:10.1097/IAE.0000000000000978.
- [41] Mitchell P, Souied HE, Midena E, et al. Efficacy of intravitreal aflibercept administered using treat-and-extend regimen over 2 years in patients with neovascular age-related macular degeneration: 1-year ARIES results [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(9): 117 [2021-02-10]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2740828>.
- [42] Ohji M, Lanzetta P, Korobelnik JF, et al. Efficacy and treatment burden of intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab treat-and-extend regimens at 2 years: network meta-analysis incorporating individual patient data meta-regression and matching-adjusted indirect comparison [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5): 2184-2198. DOI:10.1007/s12325-020-01298-x.
- [43] 黎晓新, 陈有信, 张建军, 等. 阿柏西普玻璃体腔注射和光动力疗法治疗中国新生血管性老年性黄斑变性患者的疗效对比: SIGHT 研究 [J]. *中华眼底病杂志*, 2019, 35(2): 156-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2019.02.010.
- Li XX, Chen YX, Zhang JJ, et al. Intravitreal aflibercept versus photodynamic therapy in Chinese patients with neovascular age-related macular degeneration: outcomes of the SIGHT study [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2019, 35(2): 156-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1015.2019.02.010.
- [44] Teo K, Gillies M, Fraser-Bell S. The use of vascular endothelial growth factor inhibitors and complementary treatment options in polypoidal choroidal vasculopathy: a subtype of neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2611 [2021-03-01]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177632>. DOI: 10.3390/ijms19092611.
- [45] Matsumoto H, Sato T, Morimoto M, et al. Treat-and-extend regimen with aflibercept for retinal angiomatous proliferation [J]. *Retina*, 2016, 36(12): 2282-2289. DOI:10.1097/IAE.0000000000001104.

(收稿日期:2021-03-11 修回日期:2021-06-16)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释序表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释序表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登陆中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)→点击页面右上角的“注册”→选项注册账号→返回首页→点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖第一作者单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿再次在本刊投稿须征得首次发表期刊和本刊编辑部的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明等利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)