

《新生血管性年龄相关性黄斑变性的最佳治疗—延长方案(2022中国台湾)共识》解读

王 滨^{1,2}, 马华锋^{1,2}, 李 会^{1,2}

引用:王滨,马华锋,李会.《新生血管性年龄相关性黄斑变性的最佳治疗—延长方案(2022中国台湾)共识》解读. 国际眼科杂志 2022;22(9):1478-1484

作者单位:¹(400016)中国重庆市,重庆医科大学;²(400010)中国重庆市,重庆医科大学附属第二医院眼科

作者简介:王滨,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:白内障与眼底疾病。

通讯作者:马华锋,硕士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表与晶状体疾病. hf_m9981@aliyun.com

收稿日期:2022-01-20 修回日期:2022-08-10

摘要

中国台湾眼底病专家组在2022年发布了《新生血管性年龄相关性黄斑变性的最佳治疗—延长方案共识》,为了帮助我国眼科医生更好地参考和使用该共识,以下进行解释说明,主要内容如下:新生血管性年龄相关性黄斑变性(nARMD)患者抗血管内皮生长因子(VEGF)治疗的治疗—延长(T&E)方案应以维持长期视力和减少注射次数为目标,可采用连续3mo每月注射1次的启动治疗,病情稳定者逐步(每次2或4wk)延长治疗间隔,最长至16wk,以最长间隔连续注射2或3次后病情仍稳定者可暂停治疗,之后每3~4wk复查1次;疾病活动则逐步缩短治疗间隔,稳定后可再次延长。对于存在明显负性愈后因素的患者,可采取相对保守的疗法。治疗期间需关注结膜下出血、黄斑纤维化、黄斑萎缩等并发症。未来需探索不同亚型及基线病情nARMD患者的最佳注射方案,以实现最佳个性化治疗。

关键词:血管内皮生长因子;年龄相关性黄斑变性;治疗—延长;共识

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.12

Interpretation of Consensus on the Optimal Treat - and - Extend Regimen of Neovascular Age - Related Macular Degeneration (2022 Taiwan, China)

Bin Wang^{1,2}, Hua-Feng Ma^{1,2}, Hui Li^{1,2}

¹Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

Correspondence to: Hua-Feng Ma. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. hf_m9981@aliyun.com
Received: 2022-01-20 Accepted: 2022-08-10

Abstract

• In 2022, the Taiwan, China fundus disease expert group issued the *Consensus on the Optimal Treat- and-Extend Regimens for Neovascular Age - Related Macular Degeneration*. The following explanations are given to help Chinese ophthalmologists better to refer to and use the Consensus. The main contents are as follows: The treat- and - extend (T&E) regimen of anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment in patients with neovascular age - related macular degeneration (nARMD) should aim at maintaining long - term vision and reducing the number of injections. We can start the treatment by injecting once a month for consecutive 3mo. After the initial treatment, the treatment interval of patients with stable conditions can be gradually extended (2 or 4wk each time) until 16wk. If the disease is still steady after injecting 2 or 3 times at the most prolonged interval, we can suspend the treatment, and then the patient needs to be rechecked every 3-4mo; If the disease is active again, the treatment interval needs to be shortened and can be extended again after controlling the disease. We can adopt a relatively conservative approach for patients with apparent negative recovery factors. Complications such as subconjunctival hemorrhage, macular fibrosis and macular atrophy deserve our attention during treatment. In the future, we can explore the best injection scheme for nARMD patients with different subtypes and baseline conditions to realize personalized therapy.

• KEYWORDS: vascular endothelial growth factors; age-related macular degeneration; treat - and - extend; consensus

Citation: Wang B, Ma HF, Li H. Interpretation of *Consensus on the Optimal Treat-and-Extend Regimen of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (2022 Taiwan, China)*. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1478-1484

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age - related macular degeneration, ARMD)是一种病因尚不明确的眼部进行性疾病,会导致不可逆性视力损害,最终甚至失明。ARMD主要分为干性和湿性(新生血管性)两型。当新生血管侵入视网膜后,ARMD可能发展为新生血管性ARMD(neovascular age - related macular degeneration, nARMD)。随后,异常新生血管可能会发生渗漏、出血和液体滞留,引起视物变形和视力下降等症状^[1-2]。在ARMD患者中干性ARMD占大多数^[1],但在视力严重受损的ARMD患者中nARMD约占90%^[3]。

据报道, ARMD 在全球的患病率为 8.7%, 在 45~85 岁的亚洲人中为 7.4%。据预测, 到 2040 年, 全球将有 2.88 亿人受到 ARMD 的影响^[4], 将对患者和医疗体系造成了巨大的压力。ARMD 的患病率会随着年龄的增长而增加, 尤其在 75 岁以后的人群中。研究发现 90 岁以上群体中的患病率接近 60%, 且其中近 1/3 为晚期 ARMD^[5-6]。

随着玻璃体内抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物的出现, nARMD 的治疗目标已从挽救视力转变为改善和维持视力, 同时最小化患者的治疗负担^[7]。眼科常用的抗 VEGF 药物包括雷珠单抗、阿柏西普、贝伐珠单抗、康柏西普以及布洛赛珠单抗, 可选择固定性 (每月)、被动性 (按需给药, PRN) 或主动性 (治疗-延长, treat-and-extend, T&E) 给药方案^[8]。然而, 由于 nARMD 患者对抗 VEGF 治疗的需求和反应不同, 需探索最佳的个体化治疗方案^[9]。

当采用 PRN 方案时, 仅在视力下降或病情活动时才进行注射^[10]; 与每月固定注射相比, 这种个体化方法可以减少注射次数, 但需要定期监测^[11]。在临床上, 由于患者很难做到按期复诊以及缺乏严格的再治疗标准, PRN 方案很难达到最理想的治疗效果。而固定给药方案 (每月) 不考虑疾病的活跃度, 旨在通过定期注射 (每月) 以减少疾病复发的风险。虽然该方案展现出了良好的疗效, 但在临床实践中会给患者和医疗系统带来更大的负担。T&E 方案是固定给药方案的一种更为灵活的替代方案, 包括先采取固定给药及在病情稳定后逐渐延长治疗间隔再维持 (即启动和延长维持阶段)^[12]。在维持阶段, 在计划时间点定期注射, 并根据患者的功能和解剖情况调整治疗间隔。与固定和 PRN 方案相比, T&E 方案可以减少住院次数, 最大限度地降低延迟、不足或过度治疗的风险, 减轻医疗体系的负担和患者的心理压力。

因此, 为了帮助临床医生更好地了解和运用 nARMD 的 T&E 给药方案。本文对中国台湾眼底病专家组在 2022 年发布的《新生血管性年龄相关性黄斑变性的最佳治疗—延长方案共识》从 nARMD 抗 VEGF 治疗的目标、启动方案、调整治疗间隔的长度、调整治疗的标准及暂停治疗的标准等方面进行解读。

1 治疗目标

亚太共识^[13]建议 nARMD 的抗 VEGF 治疗应以改善和维持最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 为目标, 同时调整治疗间隔以适应患者的需要。在中国台湾治疗息肉样脉络膜血管病变 (polypoidal choroidal vasculopathy, PCV) 的共识中, 治疗 PCV 的目标也是在争取 BCVA 的同时最小化患者的治疗负担^[14]。此外, 日本的一项研究表明, 患者对玻璃体内抗 VEGF 治疗的最高期望是维持长期视力和减少注射次数^[15]。因此, 该共识认为 nARMD 抗 VEGF 治疗的目标应是最大化和维持患者的视力收益, 同时最小化治疗负担。

2 抗 VEGF 的启动治疗

T&E 方案的随机对照试验经常将连续 3mo 每月注射 1 次作为抗 VEGF 治疗的启动方案。以 Ohji 等^[16]研究为例, 在完成开始阶段 (连续 3mo 每月注射 1 次) 后, 试验对象进入 T&E 阶段。在第 52wk BCVA 与基线视力相比有 9.0 个字母的增幅。到第 96wk, 有 60% 的患者可以保持

12wk 或以上的治疗间隔。结合其余研究 (表 1)^[17-23], 发现采用连续 3mo 每月注射 1 次作为启动方案可以取得良好的疗效。

对于 nARMD 的抗 VEGF 治疗, 亚太共识^[13]和英国共识^[24]均建议将连续 3mo 每月注射 1 次作为启动方案。在中国台湾对 PCV 的治疗共识中, 也推荐将连续 3mo 每月注射 1 次作为启动疗法。因此, 共识认为, 可以将连续 3mo 每月注射 1 次作为抗 VEGF 治疗 T&E 给药方案的启动疗法。

然而, 对于 nARMD 患者的抗 VEGF 治疗, 有前瞻性研究表明, 使用阿柏西普^[25]、雷珠单抗^[26-27]及贝伐珠单抗^[27]只需 1 次注射就可以获得与连续 3mo 每月注射 1 次相当的效果。但 Erden 等^[28]在最近的一项多中心大样本回顾性研究中同时比较了雷珠单抗和阿柏西普两种药物的 1+PRN 与 3+PRN 两种给药方案, 发现相比于 1+PRN, 两种药物 3+PRN 方案的远近期解剖及功能获益均更高。Gupta 等^[29]也发现单次注射后按需治疗的远期视力收益更低。此外, 雷珠单抗使用说明建议初始治疗应进行连续 3 次或更多次每月注射直至 BCVA 或疾病无活动迹象, 研究表明^[11, 19-20], 此方案与连续 3mo 每月注射 1 次的远期疗效比较无明显差异, 且注射次数更多。综上, 暂未发现优于连续 3mo 每月注射 1 次的启动方案, 因此可将连续 3mo 每月注射 1 次作为起始疗法。对于连续多次每月注射后症状仍没有改善的患者, 应考虑合并其他疾病的可能, 需再次行相关检查, 如眼底照相、光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT)、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 和吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography, ICGA)^[1]。

因玻璃体腔注射并发症发生率低, 目前不同启动方案之间的安全性差异尚不明确。此外, 暂缺关于康柏西普启动方案的研究。

3 T&E 方案的实施

3.1 进入延长阶段的时机 本共识认为启动治疗后可直接进入延长阶段, 与英国共识^[24]及法国共识^[30]意见一致。但亚太共识^[13]建议连续 3mo 每月注射 1 次后, 可先将治疗间隔延长到每 2mo 注射 1 次至初次治疗后 1a, 然后再进入逐步延长阶段。而我国共识^[31]建议启动治疗之后再注射 1 次 (第 3 针后第 8wk), 然后再逐步延长。故完成启动治疗后进入延长阶段的时机需进一步探索。

3.2 治疗间隔的调整长度 大部分研究调整治疗间隔的长度是 2wk, 比如英国共识^[24]及法国共识^[30], 但亚太共识^[13]建议每次应调整 4wk。英国及亚太共识同时建议, 若延长 2wk 患者表现出疾病活动的迹象, 可以只延长 1wk。Ohji 等^[16]比较了连续 3mo 每月注射 1 次后分别按照 2, 4wk 调整治疗间隔, 一直观察到 96wk 发现两组的疗效相当。此外, Busbee 等^[32]也在研究中发现, 在第 1a 连续 3mo 每月注射 1 次后接受 8wk 1 次注射的患者与每月注射的患者视力结果相当。因此, 将原 4wk 给药间隔增加 2 或 4wk 似乎均可行。

3.3 最短/最长治疗间隔 在已发表的 T&E 研究中, 常用的最小治疗间隔为 4wk, 最大治疗间隔为 12 或 16wk。最短间隔各研究一致认同 4wk^[13, 24, 30], 但最大治疗间隔亚太与英国共识建议 12wk, 而法国共识建议 12 或 16wk。

表1 评估 nARMD 患者使用抗 VEGF T&E 方案的前瞻性随机对照试验

研究	眼数	药物	持续 时间(a)	初始 方案	延长/缩短 治疗间隔(wk)	最小/大 间隔(wk)	提高的字母数 (1a/2a)	注射次数 (1a/2a)	治疗间隔≥12wk 的比例(1a/2a)
Silva 等 ^[11]	323	IVR	1	MIUD	+/-2	4/12	6.2/-	8.7/-	22.3/-
Wykoff 等 ^[17]	40	IVR	2	3MI	+/-2	4/12	10.4/8.7	10.1/18.6	-
Kertes 等 ^[18]	287	IVR	2	3MI	+/-2	4/12	8.4/6.8	9.4/17.6	-
Berg 等 ^[19-20]	431	IVR IVB	2	MIUD	+/-2	4/12	8.7/7.4 8.4/6.6	8.0/16.0 8.9/18.2	17.0/- 10.0/-
Guymer 等 ^[21]	349	IVR	2	3MI	+/-2	4/12	4.0/3.0 4.3/2.6	9.5/17.0 8.9/15.8	- -
Gillies ^[22]	281	IVR IVA	2	3MI	+/-2	4/12	6.9/6.5 5.2/5.3	9.7/17.7 9.7/17.0	- -
Ohji 等 ^[16]	255	IVA	2	3MI	+/-2 +/-4	8/16	9.0/7.6 8.4/6.1	7.2/10.4	56.8/56.9 57.8/60.2
Mitchell ^[23]	135	IVA	2	3MI	+/-2	8/16	6.8/4.3	7.1/12.0	-/47.2

注:IVA:玻璃体内注射阿柏西普;IVB:玻璃体内注射贝伐珠单抗;IVR:玻璃体内注射雷珠单抗;MIUD:每月1次至黄斑区无积液;3MI:连续3mo 每月注射1次;+/-:延长或缩短(增加或减少);-:无数据。

Essex 等^[33]发现当治疗间隔超过 12wk 时,疾病复发的风险会增加,在治疗间隔为 20wk 时,复发的风险达到了 37.4%。但目前缺乏研究比较最长治疗间隔分别为 12、16wk 的远期视力。

经过讨论,该共识建议治疗间隔每次可调整 2 或 4wk,最小治疗间隔时间为 4wk,最大为 16wk(表 2)。

4 调整治疗间隔

4.1 治疗间隔的调整标准

虽然调整一直是 T&E 方案的核心,但共识认为维持治疗也很重要,尤其是视力稳定且无新增液体的患者应避免频繁调整。共识根据 T&E 设计的相关试验^[11,16-23],制定了一套调整治疗间隔的依据(图 1)。

4.1.1 延长治疗间隔的标准

需同时满足以下条件:(1) BCVA 下降<5 个 ETDRS 字母(或 Snellen 视力表 1 行);(2) 视网膜干燥,无黄斑出血和新生血管;(3) 视网膜积液为持续性积液(初始连续 3mo 及以上每月 1 次治疗后积液未增加)。

4.1.2 维持治疗间隔的标准

需同时满足以下条件:(1) BCVA 下降<5 个 ETDRS 字母(或 Snellen 视力表 1 行);(2) 无黄斑出血和新生血管;(3) 仅新增加积液或 BCVA 下降≥5 个 ETDRS 字母(或 Snellen 视力表 1 行)。

4.1.3 缩短治疗间隔的标准

仅需满足以下一种条件:(1) 新增加积液或 BCVA 下降≥5 个 ETDRS 字母(或 Snellen 视力表 1 行);(2) 新的黄斑出血;(3) 新的新生血管。视力稳定、无黄斑出血和新生血管是维持或延长间隔的必要条件。据观察,虽然持续性治疗,但部分患者的视网膜积液不会完全消退。因此,初始 3 次注射后仍残余的液体可视为持续性积液。对于视力稳定且存在持续性积液的患者,可延长治疗间隔。但亚太共识^[13]认为视力稳定伴持续性积液者不应延长治疗间隔,Patel 等^[7]也不建议延长。此外,本共识认为仅视力下降或仅积液增加的患者,维持或缩短治疗间隔均可,而亚太共识及 Patel 等^[7]均建议缩短治疗间隔。相比而言,本共识更为激进。

4.2 视网膜积液与调整治疗

有研究描述了视网膜积液与 nARMD 病情的相关性。Budzinskaya 等^[34]发现存在视

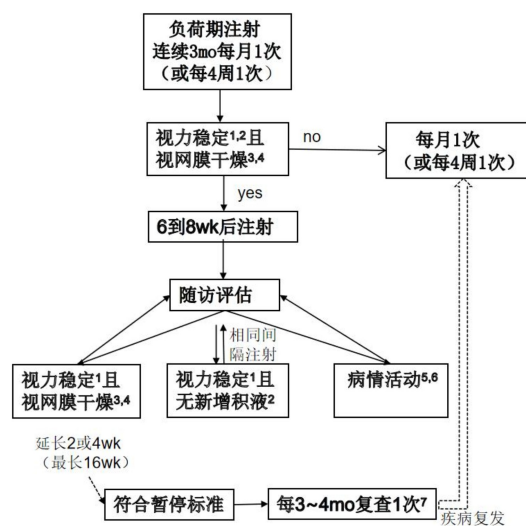


图1 nARMD 患者抗 VEGF T&E 方案的管理流程 1: 视力稳定指 BCVA 获得或损失<5 个早期糖尿病视网膜病变治疗研究(early treatment diabetic retinopathy study, ETDRS) 视力表字母或 Snellen 视力表 1 行;2: 在第 3 次注射时应评估视力和 OCT 检查结果;3: 无黄斑出血和新生血管;4: 初始连续 3mo 及以上每月 1 次治疗后未增加的积液可视为持续性积液,如果视力稳定,可延长治疗间隔;5: 病情活动指新出现液体并伴有 BCVA 下降≥5 个 ETDRS 字母(或 Snellen 视力表 1 行),新的黄斑出血或新的新生血管;6: 对于仅积液增加或仅 BCVA 丢失≥5 个 ETDRS 字母的患者,维持或缩短治疗间隔均可;7: 对于符合暂停标准的浆液性色素上皮脱离(pigment epithelial detachment, PED)患者,应密切随访(每月或每 2mo 1 次)。

网膜层下积液(subretinal fluid, SRF)的 nARMD 患者(90%)比视网膜层间积液(intraretinal fluid, IRF)者(30%~40%)更易发生神经上皮层脱离,且 SRF 吸收得越好,最终抗 VEGF 治疗的效果越好。Schmidt-Erfurth 等^[35]利用 AI 技术分析 OCT 数据并量化 IRF、SRF 和色素上皮脱离,发现 IRF 增加与 BCVA 下降明显相关,而 SRF 增加是 BCVA 的弱正性预后因素,黄斑中心凹处 IRF 每增加 100 纳升(nanoliters, nL),BCVA 减少 4.08 个字母,而 SRF 每增加 100nL,BCVA 多 1.99 个字母。Cho 等^[36]发现无论

表2 nARMD 患者抗 VEGF 治疗相关并发症

时间	注射操作相关	抗 VEGF 药物相关	滴眼液相关
近期*	眼痛、流泪、异物感、结膜出血、结膜炎、角膜上皮损伤、角膜炎、视网膜脉络膜损伤(撕裂、出血或脱离)、玻璃体体积血、玻璃体后脱离、RPE 损伤、感染性眼内炎	眼压升高、玻璃体漂浮物、眼内无菌性炎症(非感染性葡萄膜炎)、视网膜血管阻塞	烧灼感、刺痛感
远近期均可能*	外伤性白内障、睑缘炎	视网膜血流减少、原有眼部疾病(葡萄膜炎、黄斑裂孔等)复发、血栓形成、心动过速、心肌梗塞、脑梗死、高血压	过敏反应、眼压升高、眼险炎症
远期*	干眼	黄斑萎缩、黄斑纤维化、药物性白内障	角膜炎

注: *: 所有眼部并发症都可能出现视力下降、视野损害; RPE: 视网膜色素上皮层。

最初是否存在 IRF, 在抗 VEGF 治疗期间出现或 IRF 进一步发展都会对最终视力产生负面影响。Hosseini 等^[37]发现在连续每月注射抗 VEGF 治疗的情况下 SRF 仍未消退的患者, 仍可长期保持良好的视力。IRF 长期存在与远期黄斑萎缩相关, 而 SRF 有助于预防黄斑萎缩^[21], 其与色素上皮层萎缩相关。最近有研究发现 SRF 与视力之间存在空间关系, 旁中心凹的 SRF 会轻微影响视力, 而中央凹的 SRF 对视力无明显影响。另一方面, 中央凹的 IRF 与视力恶化有关, 而旁中心凹的 IRF 与视力结局无显著相关性^[38]。

对于仅表现为视网膜积液增多或视力下降的患者, 应全面考虑后再决定维持还是缩短治疗间隔。在仅视网膜积液增多的患者中, 新生血管复发可能早于视力下降。区别积液成分也很重要, 如果新增积液是 IRF, 则应缩短注射间隔; 如果新增积液是 SRF, 那么治疗方案的选择将依据增加的水平而定。然而, 调整治疗间隔所依据的 SRF 厚度标准在各试验中有所不同。例如, 分别有研究建议 SRF 深度 $\geq 50\mu\text{m}$ ^[23]、增加的中央视网膜厚度 (central retinal thickness, CRT) $\geq 100\mu\text{m}$ ^[16] 或黄斑中心凹 SRF 高度 $\geq 200\mu\text{m}$ ^[21] 时缩短治疗间隔。对于仅 BCVA 下降 > 5 ETDRS 字母的患者, 可行 FFA 或眼底自发荧光检查以排除黄斑中心凹萎缩或其他玻璃体黄斑交界面问题。

5 暂停治疗标准

nARMD 患者抗 VEGF 治疗的暂停标准在各研究中有所不同。Adrean 等^[39]认为 nARMD 患者在接受连续 2 次间隔 16wk 的注射后可以保持提高的视力, 即可停止抗 VEGF 治疗。英国共识与 Arendt 等^[40]将暂停标准定义为接受连续 3 次间隔 16wk 的注射且病情保持稳定。亚太共识建议若患者在 1a 内每隔 12wk 注射 1 次病情一直稳定, 可以停止治疗。基于以上, 共识认为可以将连续注射 2 或 3 次 (间隔 16wk) 后病情保持稳定作为暂停治疗标准。

暂停治疗后, 患者应每隔 3~4mo 复诊 1 次, 以监测疾病复发情况。研究发现疾病首次复发最常见的治疗间隔是 8wk^[33]。此外, 存在 PED 的 nARMD 患者复发风险更高, 故对该部分患者的随访应更频繁 (每月或每 2mo 1 次)。若疾病复发, 应恢复每月注射 1 次, 稳定后可逐渐延长治疗间隔。

6 抗 VEGF 治疗的安全性及有效性

对于 nARMD 患者, 抗 VEGF 治疗的有效性毋庸置疑, 但高龄、新生血管体积较大的患者往往恢复较差, 部分患者在更换抗 VEGF 药物后视力有所改善。此外, 此类患者

往往需要多次治疗。同时我们也需要关注抗 VEGF 治疗的不良反应 (表 2)。

最常见不良反应为结膜下出血、感染性眼内炎、视网膜脉络膜损伤等严重术源性并发症已极少见到, 黄斑纤维化相对更为常见, 且已发现其与治疗前新生血管体积、CRT、IRF、SFR 及中心凹下沉积物多少有关^[41-42]。此外, 有研究发现, 在治疗 7a 后, 98% 的患者出现了不同程度的黄斑萎缩, 萎缩面积与视力不良明显相关^[43]。各种抗 VEGF 药物不良事件的发生情况相似。总体而言, nARMD 患者抗 VEGF 治疗是安全且有效的, 收益远大于风险。

7 各共识关于 nARMD 患者抗 VEGF 治疗的观点异同

比较各共识^[1, 13, 24, 30-31, 41, 44]推荐的 T&E 给药方案, 启动方案一致认同连续 3mo 每月注射 1 次, 但在过渡阶段、治疗间隔调整长度、最小和最大治疗间隔、特殊病情的处理等方面存在不同观点 (表 3), 需进一步研究。

8 小结

nARMD 患者抗 VEGF 治疗的 T&E 方案应以维持长期视力和减少注射次数为目标, 可采用连续 3mo 每月注射 1 次的启动治疗, 病情稳定者逐步 (每次 2 或 4wk) 延长治疗间隔, 最长至 16wk, 以最长间隔连续注射 2 或 3 次后病情仍稳定者可暂停治疗, 之后每 3~4mo 复查 1 次。疾病活动则逐步缩短治疗间隔, 最短至 1mo, 稳定后可再次延长。治疗目标及启动治疗方案各研究意见基本一致, 但对完成启动治疗之后进入延长阶段的时机存在不同观点, 有研究建议完成后直接进入^[1], 有建议再注射 1 次 (第 3 针后第 8wk) 之后进入^[31], 还有建议再注射 4 次 (第 3 针后每 8wk 1 次至初次注射后 1a) 之后进入^[13], 研究发现此三种方案远期疗效相近^[13, 18, 45], 其中启动治疗之后直接进入延长阶段所需注射次数最少, 而 Horner 等^[46]发现第三种方案 (使用的阿柏西普) 效果优于第一种 (使用的雷珠单抗), 疗效差异考虑与所用药物不同有关。调整间隔时, 增加 2 或 4wk 远期视力收益相当^[16]。可以将 4wk 作为最短治疗间隔, 但最长间隔有 12 或 16wk 两种观点, 有研究发现当治疗间隔超过 12wk 时疾病复发风险更大^[33]。对疾病各种情况的处理大多一致, 但对视力稳定且存在持续性积液患者的处理有所分歧, 有建议延长间隔^[1, 31], 有建议维持当前间隔^[7, 13]。Kim 等^[47]同时对存在及不存在持续性积液的两组患者进行治疗, 观察至 2a 后, 发现两组患者功能及解剖获益相当, 且前者积液持续存在, 故对此类患者可考虑延长间隔。此外, 对于仅表现为视网膜积液增多的患者, IRF 应缩短间隔, SRF 则应依据增加的水平

表3 各共识推荐的 T&E 给药方案之间的异同

阶段	方案	共识
启动方案	连续 3mo 每月注射 1 次	①②③④⑤⑥⑦
过渡阶段	无	①③④⑤
	第 3 次注射后每 8wk 1 次至初次治疗后 1a	②
	仅第 4 次(第 3 次注射后第 8wk 进行)	⑦
治疗间隔调整长度	2 或 4wk	①⑦
	2wk	③④⑤
	4wk	②
最小治疗间隔	4wk	①②③④⑤⑦
最大治疗间隔	16wk	①④⑦
	12wk	②③⑤
持续性视网膜积液	延长治疗间隔	①
	维持治疗间隔	②
仅视力下降或仅积液增加	维持或缩短	①
	缩短	②
暂停治疗标准	连续接受间隔 16wk 的 2~3 次注射且病情稳定	①
	1a 内连续接受间隔 12wk 的 4 次注射且病情稳定	②③⑦
	1a 内连续接受间隔 12 或 16wk 的注射且病情稳定	④
随访	每 3~4mo 1 次	①⑦
	随访的时间间隔从每 4~6wk 1 次逐渐延长到 12wk	③

注:①2022 年中国台湾共识^[1];②2017 亚太共识^[13];③2018 英国共识^[24];④2021 法国共识^[30];⑤2020 伊朗共识^[41];⑥2020 意大利共识^[44];⑦2021 中国共识^[31]。部分共识 T&E 方案阐述不全。

而定,有研究分别建议当 SRF 深度 $\geq 50\mu\text{m}$ ^[23]、增加的 CRT $\geq 100\mu\text{m}$ ^[16] 或中心凹 SRF 高度 $\geq 200\mu\text{m}$ ^[21] 时缩短治疗间隔,但何种标准最具指导意义尚不可知。对于暂停治疗的标准,大多建议在 1a 的时间内连续接受间隔 12 或 16wk 的注射病情一直稳定者可考虑^[1,13,24,30-31]。此外,治疗期间需关注结膜下出血、黄斑纤维化、黄斑萎缩等并发症。

由于所用抗 VEGF 药物及研究对象的不同,不同研究的结果存在些许差异也属情理之中。对于不同药物 T&E 方案的实施,已发现阿柏西普、雷珠单抗二者疗效相近^[48],但前者注射次数更少,而与其余药物的对比性研究尚缺。对于 nARMD 不同分型的治疗效果,Castro-Navarro 等^[49]发现 1 型、2 型、混合型和视网膜血管瘤样增生(retinal angiomatous proliferation, RAP)患者治疗的疗效相当,而 Matsumoto 等^[50]对分别伴典型脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)、隐匿性 CNV、PCV、RAP 的 nARMD 患者治疗后,除 RAP 外,余三者均取得了良好疗效,但目前针对不同亚型 nARMD 患者如何恰当实施 T&E 方案的研究尚缺。此外,nARMD 发生发展以及调整治疗均与新生血管密切相关,未来可考虑根据新生血管的体积大小进行分级治疗。不同 SRF 变化水平对临床的指导意义以及应采取何种处理方式也仍需进一步探索。

基于 nARMD 患者抗 VEGF 治疗的相关研究,本文阐述了如何恰当地实施 T&E 给药方案,以期指导临床治疗。如上所述,nARMD 患者的 T&E 治疗方案基本成熟,在实际应用中可酌情调整。对于存在高龄、新生血管体积较大、基础视力差、存在色素上皮脱离等负性愈后因素的患者,可采取相对保守的做法,启动治疗后以 2wk 的幅度逐步延长,直至 12wk,维持 1a,若病情稳定可暂停治疗,复查

间隔由每月过渡至每 3mo 复查。反之,则可采取 4wk 的间隔调整,直至 16wk,注射 2 次后病情稳定即可暂停治疗。未来可借用智能工具对视网膜病变进行量化评估并探索其临床意义,研究不同亚型及基线病情 nARMD 患者的最佳注药方案,以实现最佳个性化治疗。

参考文献

- Cheng CK, Chen SJ, Chen JT, et al. Optimal approaches and criteria to treat-and-extend regimen implementation for Neovascular age-related macular degeneration: experts consensus in Taiwan. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):1-8
- Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):31
- Agarwal A, Rhoades WR, Hanout M, et al. Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. *Clin Ophthalmol* 2015;9:1001-1015
- Wong WL, Su XY, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(2):e106-e116
- Schick T, Lorés-Motta L, Altay L, et al. The effect of genetic variants associated with age-related macular degeneration varies with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(14):17
- Hermann M, Caramoy A, Schröder S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in persons aged 90 years and older in Cologne. *Acta Ophthalmol* 2012;90(6):e500-e501
- 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. *Clin Ophthalmol* 2017;11:1957-1966
- Lanzetta P, Loewenstein A, Committee TVAS. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal

- anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(7):1259-1273
- 9 Mantel I. Optimizing the anti-VEGF treatment strategy for neovascular age-related macular degeneration; from clinical trials to real-life requirements. *Transl Vis Sci Technol* 2015;4(3):6
- 10 García-Layana A, Figueroa MS, Araiz J, et al. Treatment of exudative age-related macular degeneration; focus on aflibercept. *Drugs Aging* 2015;32(10):797-807
- 11 Silva R, Berta A, Larsen M, et al. Treat-and-extend versus monthly regimen in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018;125(1):57-65
- 12 Engelbert M, Zweifel SA, Bailey Freund K. "treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2009;29(10):1424-1431
- 13 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. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(3):296-302
- 14 Chen LJ, Cheng CK, Yeung L, et al. Management of polypoidal choroidal vasculopathy; experts consensus in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020;119(2):569-576
- 15 Joko T, Nagai Y, Mori R, et al. Patient preferences for anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration in Japan; a discrete choice experiment. *Patient Prefer Adherence* 2020;14:553-567
- 16 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. *Adv Ther* 2020;37(3):1173-1187
- 17 Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, et al. Randomized trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2017;1(4):314-321
- 18 Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al. Efficacy of a treat-and-extend regimen with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular disease; a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020;138(3):244-250
- 19 Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, et al. Ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the lucentis compared to avastin study treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2016;123(1):51-59
- 20 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. *Ophthalmology* 2015;122(1):146-152
- 21 Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, et al. Tolerating subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab using a treat-and-extend regimen. *Ophthalmology* 2019;126(5):723-734
- 22 Gillies M. Presented at the 17th congress of the European retina, macula and vitreous society (EURETINA). Barcelona 2017
- 23 Mitchell P. Presentation at the 18th European Society of Retina Specialists (EURETINA) Congress. Vienna 2018
- 24 Amoaku W, Balaskas K, Cudrnak T, et al. Initiation and maintenance of a Treat-and-Extend regimen for ranibizumab therapy in wet age-related macular degeneration; recommendations from the UK Retinal Outcomes Group. *Clin Ophthalmol* 2018;12:1731-1740
- 25 Takayama K, Kaneko H, Sugita T, et al. One-Year Outcomes of 1 + pro re nata versus 3 + pro re nata Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica* 2017;237(2):105-110
- 26 Wang FH, Yuan YZ, Wang L, et al. One-year outcomes of 1 dose versus 3 loading doses followed by pro Re Nata regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration; the ARTIS trial. *J Ophthalmol* 2019;2019:7530458
- 27 CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-1908
- 28 Erden B, Bölükbashi S, Özkaya A, et al. Comparison of two different treatment regimens' efficacy in neovascular age-related macular degeneration in Turkish population-based on real life data-Bosphorus RWE Study Group. *Int J Ophthalmol* 2020;13(1):104-111
- 29 Gupta B, Adewoyin T, Patel SK, et al. Comparison of two intravitreal ranibizumab treatment schedules for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011;95(3):386-390
- 30 Baillif S, Creuzot-Garcher C, Dot C, et al. Consensus d'experts français sur la mise en œuvre pratique du régime Treat-and-Extend par anti-angiogéniques chez les patients atteints de DMLA exsudative. *J Français D'ophtalmologie* 2021;44(1):1-12
- 31 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, 孙晓东. 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). *中华实验眼科杂志* 2021;39(7):577-584
- 32 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. *Ophthalmology* 2013;120(5):1046-1056
- 33 Essex RW, Nguyen V, Walton R, et al. Treatment patterns and visual outcomes during the maintenance phase of treat-and-extend therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2016;123(11):2393-2400
- 34 Budzinskaya MV, Shelankova AV, Andreeva AA, et al. Antiangiogenic therapy for types I and II macular neovascularization in age-related macular degeneration. *Vestn Oftalmol* 2021;137(5):7
- 35 Schmidt-Erfurth U, Vogl WD, Jampol LM, et al. Application of automated quantification of fluid volumes to anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020;127(9):1211-1219
- 36 Cho HJ, Yoon W, Yoon J, et al. Development of intraretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration during anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Am J Ophthalmol* 2022;234:6-14
- 37 Hosseini H, Rabina G, Pettenkofer M, et al. Clinical characteristics and visual outcomes of non-resolving subretinal fluid in neovascular AMD despite continuous monthly anti-VEGF injections; a long-term follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(5):1153-1160
- 38 Reiter GS, Grechenig C, Vogl WD, et al. Analysis of fluid volume and its impact on visual acuity in the fluid study as quantified with deep learning. *Retina* 2021;41(6):1318-1328
- 39 Adrean SD, Chaili SY, Grant S, et al. Recurrence rate of choroidal neovascularization in neovascular age-related macular degeneration managed with a treat-extend-stop protocol. *Ophthalmol Retina* 2018;2(3):225-230
- 40 Arendt P, Yu SQ, Munk MR, et al. Exit strategy in a treat-and-extend regimen for exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2019;39(1):27-33

41 Nikkiah H, Karimi S, Ahmadi H, *et al.* Intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents for ocular vascular diseases: clinical practice guideline. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13(2):158

42 Pearce I, Amoaku W, Bailey C, *et al.* The changing landscape for the management of patients with neovascular AMD: brolocizumab in clinical practice. *Eye* 2022;1-10

43 Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, *et al.* Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2019;126(1):55-63

44 Avitabile T, Boscia F, Dell'Erba A, *et al.* Definition of indicators of appropriateness in the management of neovascular age-related macular degeneration: an expert opinion. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(4):795-804

45 Mitchell P, Holz FG, Hykin P, *et al.* Efficacy and safety of intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen for neovascular age-related macular degeneration: the Aries study: a randomized clinical trial. *Retina* 2021;41(9):1911-1920

46 Horner F, Lip PL, Mohammed BR, *et al.* Comparing effectiveness of three different anti-VEGF treatment regimens for neovascular age-related

macular degeneration: two years' real-world clinical outcomes. *Clin Ophthalmol* 2021;15:1703-1713

47 Kim KT, Chae JB, Lee S, *et al.* Analyses of the effects of persistent subretinal fluid on visual/anatomic outcomes according to the type of macular neovascularization during the relaxed treat-and-extend protocol in age-related macular degeneration patients. *BMC Ophthalmol* 2021;21(1):294

48 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. *Adv Ther* 2020;37(5):2184-2198

49 Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Montero-Hernández J, *et al.* Treat-and-extend approach with aflibercept: effects on different subtypes of age-related choroidal neovascularisation. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2017; 92(3):112-119

50 Matsumoto H, Morimoto M, Mimura K, *et al.* Treat-and-extend regimen with aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2018;2(5):462-468