

中国抗血管内皮生长因子药物眼科临床应用现状及存在问题

赵晶,戴虹*

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,北京 100730

【摘要】 抗血管内皮生长因子(VEGF)药物推动了其眼科适应证疾病治疗的革命性发展。我国已具有十余年应用经验,并已列入医保目录。目前广泛应用的适应证包括湿性年龄相关性黄斑变性、视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿及糖尿病性黄斑水肿,对保障患者的最大视力获益具有重要意义。对于其他类型的黄斑区脉络膜新生血管性疾病、早产儿视网膜病变及新生血管性青光眼等亦具有重要的治疗及联合治疗作用。然而在抗VEGF药物重复治疗过程中,遵循科学疗程、注重适应证合理选择、规范使用流程及避免并发症与不良反应发生等仍然是需要强调的问题。

【关键词】 抗血管内皮生长因子药物;眼科应用;中国现状

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0001-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.001

Status and challenges of anti-vascular endothelial growth factor usage in ophthalmic diseases in China

ZHAO Jing, DAI Hong*

Department of Ophthalmology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

自2006年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准雷珠单抗治疗湿性年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)以来,抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物眼内注射疗法成为眼科领域中发展最快的重要治疗方法,已在多个适应证中广泛运用^[1-3]。国内也有十余年的抗VEGF药物应用的经验,特别是国产创新抗VEGF药物的研发和应用,使国内抗VEGF药物的选择较国际上更为丰富。抗VEGF药物多个适应证被列入国家医保目录,推动了国内抗VEGF药物的应用,已成为眼科药物治疗领域中支出最多的药物。虽然抗VEGF药物已被广泛应用和熟知,但在临床应用中依然存在诸多的问题需要引起关注。

1 国内抗VEGF药物的应用现状

目前国内批准的眼科抗VEGF药物包括单抗类药物雷珠单抗(ranibizumab,商品名为Lucentis)^[1,3-5],融合蛋白类药物^[1,4]康柏西普(conbercept,商品名为朗沐)和阿柏西普(aflibercept,商品名为Eylea),其中康柏西普为国内创新药。抗VEGF药物适应证包括湿性AMD、糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)及视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)继发黄斑水肿等,与国际上抗VEGF药物适应证基本相同。

目前我国雷珠单抗获批的各适应证治疗剂量为0.5 mg/0.05 mL玻璃体内注射。推荐初始每月注射连续3个月以上,获得相对最佳视力且病灶稳定以后,根据定期评估减少给药次数。临床通常发现疾病

*通信作者:戴虹, E-mail: dai-hong@x263.net

活动性迹象时再恢复连续每月注射至再次达到稳定,即所谓3+按需(3+PRN)方案。阿柏西普我国获批推荐剂量为2 mg/0.05 mL玻璃体内注射。对湿性AMD的推荐用法为初始连续3个月每月注射,然后延长间隔至每2个月或在此基础上按2至4周的增量延长以维持稳定视力与解剖学结果,最长间隔不超过16周,即所谓的治疗-延长(T&E)方案。而医师实际应用中维持期病灶不稳定也有继续每月注射的情况。对DME的治疗推荐初始每月连续注射5次,维持期方案与湿性AMD相同。而我国实际应用中,当初始治疗5次以内达到黄斑水肿完全消退时,也有参考湿性AMD治疗方案将初始连续治疗标准调整为3次的做法。康柏西普我国获批使用剂量为0.5 mg/0.05 mL玻璃体内注射。推荐湿性AMD治疗方案为初始连续每月注射3次,之后如病灶稳定后每3个月给药1次或按需注射。其他适应证基本按照3+PRN方案进行。

关于各药物及适应证,国内外均有大量明确的组织结构及视功能改善的报道,例如关于雷珠单抗的早期针对湿性AMD的大型研究结果^[1,4-5]显示,ANCHOR研究中95%患者12个月时最佳矫正视力下降小于15个ETDRS字母, MARINA研究中34%~40%患者最佳矫正视力增加15个字母及以上。针对继发于RVO的黄斑水肿的随机双盲对照研究BRVO和CRUISE研究结果^[6]显示,12个月终点时50.8%~60.3%患者最佳矫正视力增加15个字母及以上。各项研究中得到治疗效果数据均与入组样本基线情况、治疗方案、用药种类及联合其他治疗等相关,可作为临床治疗的参考。尚未有足够研究结果可以佐证某种药物对某种适应证效果明显优于其他抗VEGF药物的结论^[7-8]。

针对此类药物,国家基本医保政策各省执行情况不尽相同,条件较好的省市经适应证核实后按特种病乙类药物处理。在我国,患者经济状况、健康意识及就医条件是最直接影响医师选择治疗方案及患者依从性的因素,继而很大程度上决定了真实世界中治疗是否及时和足量,疾病预后的个体差异较大。

1.1 湿性年龄相关性黄斑变性^[4-5,9-15]

湿性AMD是我国老年人的主要致盲疾病之一。其致盲的原因因为黄斑区脉络膜新生血管引起的出血、渗出及瘢痕形成致视功能严重的破坏。因此针对新生血管的抗VEGF药物成为湿性AMD主要治疗策略。目前抗VEGF药物眼内注射治疗是国内外指南中治疗湿性AMD的一线方法,已挽救了众多患者的视功能。所有抗VEGF药物最早申报的适应证均为湿性AMD,因此该治疗方式已被广泛熟知。国内已将3种抗VEGF药物纳入了治疗湿性AMD的医保范围。

1.2 糖尿病性黄斑水肿^[16-24]

糖尿病视网膜病变是最常见的视网膜血管性疾病。DME是糖尿病视网膜病变引起视功能障碍的最常见的原因。DME发生比例随着糖尿病病程的延长而增高,病程超过10年的糖尿病患者中DME发生率可达20%以上,其中半数以上的患者会出现视力损伤。在最新的DME治疗指南中明确了抗VEGF药物是所有类型DME的一线治疗,替代了传统的激光治疗。抗VEGF治疗最大的优势是可以使DME患者的视力得到最大化的收益。国家医保已将3种抗VEGF药物纳入了DME治疗目录中。

1.3 视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿^[6,25-32]

RVO包括中央静脉和分支静脉阻塞,是发生率仅次于糖尿病视网膜病变的视网膜血管性疾病。其并发的黄斑水肿是引起视力障碍的最主要原因。在最新的国际RVO治疗指南中推荐抗VEGF药物为RVO继发黄斑水肿的一线治疗,视力收益的最大化是抗VEGF治疗的优势。尽管国内尚无RVO治疗相关的指南或共识,遵循国际指南治疗原则已被广泛接受。在我国目前只有雷珠单抗被批准治疗RVO继发黄斑水肿,并列国家医保适应证。

1.4 其他黄斑区脉络膜新生血管性疾病^[33-34]

除湿性AMD外,多种疾病可继发黄斑区脉络膜新生血管,包括病理性近视引起的黄斑区新生血管、中心性渗出性视网膜脉络膜炎引起的新生血管、炎症或变性疾病引起的黄斑区新生血管等。针对新生血管的抗VEGF治疗是这类疾病主要的治疗策略。目前雷珠单抗和康柏西普被纳入所有黄斑区脉络膜新生

血管性疾病治疗的国家医保报销目录。

1.5 早产儿视网膜病变^[35-37]

抗 VEGF 药物与其他治疗方法相结合已应用于早产儿视网膜病变的治疗实践中,可减少相关并发症并提高疗效。但抗 VEGF 治疗早产儿视网膜病变的适应证尚未获得批准,治疗方案和药物的剂量仍在探索中。

1.6 新生血管性青光眼^[38-39]

长期以来各种病因引起的新生血管性青光眼是眼科治疗的难点。在抗 VEGF 疗法之前其治疗主要目的是缓解症状和保留眼球,如睫状体光凝或冷凝、球后酒精注射等破坏性治疗方法。抗 VEGF 药物的应用颠覆了新生血管性青光眼治疗的理念,维持和恢复部分视功能是目前的治疗方向。当新生血管发生时,抗 VEGF 药物可迅速暂时性消除虹膜和房角的新生血管,创造了青光眼手术的机会,为其后治疗引起新生血管的原发病提供了时机和条件。抗 VEGF 药物起到了启动和贯穿整个治疗过程的核心作用。虽然目前只有个别国家批准了抗 VEGF 治疗新生血管性青光眼的适应证,但国内外临床实践中应用抗 VEGF 药物治疗新生血管性青光眼已成为共识。

1.7 其他^[40]

除 DME 和 RVO 外的黄斑水肿,如葡萄膜炎并发黄斑水肿及眼内手术后黄斑水肿等,抗 VEGF 药物也是常被选择的治疗方法。

2 目前国内抗 VEGF 药物应用中存在的问题

由于抗 VEGF 治疗操作要求的条件比较低,进入国家医保后包括基层医院在内的众多医院广泛开展,为广大患者提供了良好的服务。但应该关注抗 VEGF 药物应用中存在使用不规范、适应证选择欠合理,甚至出现滥用现象,同时应该对抗 VEGF 药物本身不良反应和手术操作的风险有充分的认识。

2.1 使用不规范

抗 VEGF 治疗往往需要多次、重复性治疗。规范执行所推荐的治疗方案可获得相对好的疗效。在多数方案中强调疾病的早期采取多次、连续的强化治疗,在随后的诊疗中采用主动或被动的间断治疗方案。临床实践中发现不同的治疗方案所得到的结果

差异很大。早期,因为经济的因素国内医师往往选择“改良”的注射次数较少的治疗方案,采用尽量少的治疗次数维持基本功能的理念。这也造成了真实世界国内与国际相比在疗效上产生较大的差距。随着抗 VEGF 药物大幅度降价、多个医保适应证的纳入以及对视功能利益最大化的要求,治疗的理念发生了变化,患者视力恢复利益最大化的治疗原则得到共识。如何规范和执行循证研究所推荐的治疗方案,提高疗效是最急需解决的问题。

2.2 适应证选择欠合理^[41]

理解疾病的发病机制,正确选择抗 VEGF 药物的适应证和治疗时机,是保证发挥最佳疗效的前提。抗 VEGF 药物在临床上有很多超适应证的应用,也取得了很好的疗效,甚至成为主要治疗方法。但应该防止抗 VEGF 药物不合理使用甚至滥用,例如缺血引起的细胞内水肿性质的黄斑水肿、某些变性性疾病引起的黄斑水肿等,抗 VEGF 治疗是无效的;而葡萄膜炎引起的黄斑水肿,应该在抗炎的治疗基础上联合抗 VEGF 治疗才能发挥最佳的协同作用。疾病的初期或活动期是治疗的最佳时期,而病灶发生萎缩或瘢痕化时治疗往往无效。

2.3 关注抗 VEGF 药物的不良反应^[42-45]

抗 VEGF 药物眼内注射对全身影响小,大量临床实践证明了其安全性。但眼内注药后全身血液中 VEGF 药物含量在一定时间内发生变化,有引起相关并发症的风险。在抗 VEGF 药物应用指南中建议,如 1 个月内有活动性心脑血管疾病发作应禁止应用,3 个月内应慎用抗 VEGF 药物。在 3 种抗 VEGF 药物中,雷珠单抗分子量小,不含 Fc 片段,并不通过血脑屏障,理论上较融合蛋白类药物发生全身并发症的风险小,但在临床实践中并未发现明显的差异。高年、心脑血管疾病史的患者选择抗 VEGF 治疗前应慎重评估全身并发症的风险。

2.4 重视手术操作的风险^[3,46]

玻璃体腔注射操作相对容易,对环境设备要求较低,便于基层医院开展。但玻璃体腔注射仍然有严重并发症发生的风险。术后眼内炎可引起致盲的后果,必须给予高度的重视。规范手术操作流程是减少和

避免相关并发症发生的保证。由于国内尚缺乏相关的标准流程培训,对手术医师资历、手术室检查评估等缺乏监管,使各医院操作流程和方法都不尽相同。遵循和规范手术操作流程,建立区域性培训中心和监管机制,可减少相关的并发症发生。

综上所述,抗 VEGF 药物是眼科领域中应用最广泛的药物治疗方法,改变了很多眼科疾病的治疗策略,使过去部分无法治疗的疾病得到了有效的缓解,带来了新的希望。相信在不久的将来,会有更多更新的抗 VEGF 药物进入临床发挥更为广泛的作用。但要时刻注意,抗 VEGF 药物只有在规范、合理的使用下才能发挥最大的作用,才能减少和避免相关的并发症。

【参考文献】

- [1] 法拉赫. 视网膜疾病药物治疗[M]. 戴虹,主译.北京:人民军医出版社,2013.
- [2] Bhisitkul R B. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatment[J]. *Br J ophthalmol*, 2006, 90(12):1542-1547.
- [3] 陈辛元,叶俊杰. 抗 VEGF 药物治疗血管源性眼病的基础与临床研究进展[J]. *眼科研究*, 2008, 26(9):708-712.
- [4] 丁小燕,王志容. 创造向未来:湿性 AMD 治疗进展及展望[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(1):63-68.
- [5] Rosenfeld P J, Rich R M, Lalwani G A, et al. Ranibizumab: phase III clinical trial results[J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2006, 19(3):361-372.
- [6] Haeh A B, Yau L, Hoang C, et al. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRVO and CRUISE trials[J]. *Ophthalmol*, 2014, 121(5):1059-1066.
- [7] 岳秋萍,陈悦. 玻璃体内注射阿柏西普与雷珠单抗治疗黄斑变性的效果比较[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2019, 41(6):401-405.
- [8] 张璇,刘萍,李艳丽,等. 康柏西普和雷珠单抗治疗湿性黄斑变性的效果比较[J]. *中华眼外伤职业眼病杂志*, 2019, 41(12):924-930.
- [9] 戴虹,喻晓兵,龙力,等. 抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 治疗渗出型老年性黄斑变性方案的探讨[J]. *中华眼底病杂志*, 2010, 26(1):9-12.
- [10] Schmid E U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the Management of Neovascular Age-related Macular Degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Br J Ophthalmol*, 2014, 98(9):1144-1167.
- [11] Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration[J]. *Retina*, 2006, 26(8):859-870.
- [12] Schmidt E U, Kaiser P K, Korobelnik J F, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six week results of the VIEW studies[J]. *Ophthalmol*, 2014, 121(1):193-201.
- [13] Heier J S, Brown D M, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF-trap eye) in wet age related macular degeneration[J]. *Ophthalmol*, 2012, 119(12):25-37.
- [14] 欧阳灵芝,邢怡桥. 抗 VEGF 药物在湿性年龄相关性黄斑变性中的应用进展[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(1):74-78.
- [15] 罗曼,陈晓隆. 新生血管性年龄相关性黄斑变性患者玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物治疗进展[J]. *眼科新进展*, 2020, 40(6):582-586.
- [16] 李冰,叶俊杰. 糖尿病黄斑水肿治疗的研究进展[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(8):625-630.
- [17] Elman M J, Qin H, Aiello L P, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results [J]. *Ophthalmol*, 2012, 119(11):2312-2318.
- [18] Brown D M, Nguyen Q D, Marcus D M, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE[J]. *Ophthalmol*, 2013, 120(10):2013-2022.
- [19] Korobelnik J F, Do D V, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmol*, 2014, 121(11):2247-2254.
- [20] Lu X, Sun X. Profile of conbercept in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:2311-2320.
- [21] Wells J A, Glassman A R, Ayala A R, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(13):1193-1203.
- [22] Wells J A, Glassman A R, Ayala A R, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial[J]. *Ophthalmol*, 2016, 123(6):1351-1359.
- [23] Nguyen Q D, Brown D M, Marcus D M, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE [J]. *Ophthalmol*, 2012, 119(4):789-801.
- [24] 卢颖毅,戴虹. 从最新指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案[J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(6):401-403.
- [25] 卢颖毅,戴虹. 视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的治疗[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(6):35-39.
- [26] Oh F G, Roeder J, Ogura Y, et al. VEGF trap-eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GAHLEO study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(3):278-284.
- [27] Ivaprasad S, Amoaku W M, Hykin P, et al. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on Retinal Vein Occlusions: Executive Summary [J]. *Eye*, 2016, 30(4):642.
- [28] Korobelnik J F, Hoh F G, Roeder J, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GAHLEO study [J]. *Ophthalmol*, 2014, 121(1):202-208.
- [29] Brown D M, Heier J S, Clark W L, et al. Intravitreal aflibercept

- injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-year results from the phase 3 COPERNICUS study[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(3):429-437.
- [30] Ampoehiaro P A, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study[J]. *Ophthalmol*, 2014, 121(1): 209-219.
- [31] Ursula S E, José G A, Bianca S G, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[J]. *Ophthalmol*, 2019, 242(3):123-162.
- [32] 李瑾. 抗血管内皮生长因子药物治疗对视网膜静脉阻塞黄斑水肿患者视网膜毛细血管影响的研究现状[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(3):253-255.
- [33] Gomi F, Oshima Y, Mori R, et al. Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: the fujisan study [J]. *Retina*, 2015, 35(8):1569-1576.
- [34] 占宗义, 李梓敬, 丁小燕. 病理性近视继发脉络膜新生血管诊疗现状与进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2016, 32(1):104-107.
- [35] 许晓璇, 胡裕翔, 程艺, 等. 早产儿视网膜病变抗血管内皮生长因子药物治疗新进展[J]. *眼科新进展*, 2018, 38(9):883-886.
- [36] 程浚, 梁建宏, 黎晓新. 康柏西普玻璃体腔注射治疗急进性后极部早产儿视网膜病变的疗效观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(2):144-147.
- [37] Huang Q, Zhang Q, Fei P, et al. Ranibizumab injection as primary treatment in patients with retinopathy of prematurity: a natomic outcomes and influencing factors [J]. *Ophthalmol*, 2017, 124(8):1156-1164.
- [38] Soohoo J R, Seibold L K, Kahook M Y. Recent advances in the management of neovascular glaucoma [J]. *Semin Ophthalmol*, 2013, 28(3):165-172.
- [39] Sun Y, Liang Y, Zhou P, et al. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term[J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16(1):150.
- [40] 王文吉. 抗血管内皮生长因子在视网膜疾病中的应用[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2018, 18(1):2-6.
- [41] 李筱荣, 周怀蔚. 重视黄斑水肿的病因、治疗及预防[J]. *眼科新进展*, 2019, 39(7):601-605.
- [42] 陈文文, 常青. 玻璃体内注射抗血管内皮生长因子药物的全身不良反应[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2016, 16(2):130-135.
- [43] Gu X, Yu X, Dai H. Intravitreal injection of ranibizumab for treatment of age-related macular degeneration: effects on serum VEGF concentration [J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(5): 518-521.
- [44] 邱煦, 窦宏亮, 陈风华, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物对视网膜微循环的影响研究现状与进展[J]. *中华眼底病杂志*, 2020, 36(7):565-570.
- [45] 陈豪, 陈婕灵, 郑穗联. 既往玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子药物与白内障手术并发症的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(32):2615-2616.
- [46] Ven der Reis M I, La Heiji E C, de Jong H Y, et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections [J]. *Retina*, 2011, 31(8): 1449-1469.

收稿日期:2020-08-25 本文编辑:任洁