

## VISION ACADEMY 觀點

拜耳與眼科專家合作成立 Vision Academy，目的是探討視網膜疾病尚待探索的重要領域：[www.visionacademy.org](http://www.visionacademy.org)

# 中央窩下出血處理

## 背景資訊

視網膜下出血是新生血管性年齡相關性黃斑變性 (nAMD) 的表徵，其中視網膜或脈絡膜循環的血液在視網膜色素上皮層 (RPE) 和視網膜神經感覺層之間積累並影響中央窩時，導致視力嚴重受到損害。<sup>1</sup>

針對繼發於 nAMD 的中央窩下出血患者之療法，目前尚缺乏實證研究和嚴格指導方針。過去 10 年，許多報告已證實許多不同療法的良好結果，其中包括玻璃體內抗血管內皮生長因子 (anti-VEGF)、氣動置換 (PD)、玻璃體切除術、玻璃體內或視網膜下組織纖維溶酶原激活物 (tPA) 以及這些療法的各種組合。儘管如此，玻璃體視網膜專家尚未就治療中央窩下出血患者的最佳療法達成共識。

本《觀點》為臨床實務提供值得深思的看法和專家建議，以利定義、成像和治療 nAMD 的中央窩下出血。

## 觀點

### 1. 定義

目前缺乏依據大小和厚度，決定中央窩下出血療法的指導方針。視網膜下病變通常依據大小分類如下：

- 小型 – 測量至少有 1 個視盤直徑 (DD) 大，但是小於 4 個 DD<sup>1</sup>
- 中型 – 測量至少有 4 個 DD 大，但是不超出顯側血管拱廊<sup>1</sup>
- 大型 – 延伸到顯側血管拱廊之外，但是未超過中緯線<sup>2</sup>
- 超大 – 至少在兩個象限內延伸超過中緯線<sup>2,3</sup>

「厚的」中央窩下出血厚度通常大於 500µm，其定義為中央窩下血液導致視網膜明顯升高，並在眼底檢查時發現 RPE 模糊。<sup>1,4</sup>雖然許多臨床醫師主張使用抗 VEGF 單一療法治療中央窩外或「薄的」中央窩下出血，<sup>5</sup>但是幾項研究結果顯示不良視覺結果，且中央窩下出血擴大或增厚。<sup>3,6</sup>然而，這在臨床實務上越來越少見，因為患者已可在出血表徵早期階段獲得治療。

### 2. 成像

彩色眼底攝影術、眼底自體螢光和空間域式光學同調斷層掃描技術 (OCT，包括使用增強深度成像模式) 都是找出視網膜內層出血位置的重要工具，以區分視網膜下和 RPE 下血液並客觀量化出血大小。<sup>1</sup>雖然螢光素血管造影可能受到視網膜下血液的掩蔽效應限制，但是循血綠眼底血管攝影 (ICGA) 可能是進行出血顯像更有效的方法。<sup>1</sup>在多發性肉性脈絡膜血管病變 (PCV) 高度普遍的族群中尤為如此，因為循血綠眼底血管攝影 (ICGA) 中使用的紅外線可高度滲透視 RPE 和血液。<sup>1</sup>

**Vision Academy 建議使用 OCT 進行多模組成像，確定影響中央窩下出血的多種預後因素，包括出血大小、厚度和病因，以利做出治療選擇。<sup>2,6-8</sup>**

### 3. 治療

根據廣泛文獻搜尋，Vision Academy 就治療 nAMD 的中央窩下出血提出以下建議。

2018 年 2 月由  
Vision Academy 認可。

審核日期：2019 年 2 月



達成共識



意見分歧

《Vision Academy 觀點》的宗旨是提高大眾對眼科學尚待探索領域的了解，並提供專家意見以利進一步討論。

請從此處下載 <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>

Vision Academy 由拜耳贊助。本文反映多數 Vision Academy 成員的觀點；個人觀點可能各不相同。

Vision Academy 指導委員會由以下成員組成：Bora Eldem、Alex Hunyor、Antonia M. Jousseen、Adrian Koh、Jean-François Korobelnik、Paolo Lanzetta、Anat Loewenstein、Monica Lövestam-Adrian、Rafael Navarro、Annabelle A. Okada、Ian Pearce、Francisco J. Rodriguez、Sebastian Wolf 和 David Wong。

請務必參考當地治療指南和相關處方資訊。

本文觀點不一定代表拜耳的觀點。

2018 年 2 月 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546

## 參考資料

1. Stanescu-Segall D, Balta F, and Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18–32.
2. Yiu G and Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213–222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV *et al*. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588–1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R *et al*. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250–1257.
5. Steel DHW and Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051–1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubbrane G *et al*. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97–102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K *et al*. Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829–1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L *et al*. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159–165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH *et al*. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369–376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS *et al*. Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315–324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT *et al*. Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing pars plana vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with anti-vascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34–40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH *et al*. Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205–212.
13. de Silva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952–957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E *et al*. Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929–935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K *et al*. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of tPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115–1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC *et al*. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860–1865.
17. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F *et al*. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864–869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F *et al*. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875–881.
19. Dumitrescu-Dragan A and Elgohary E. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Available at: [http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan\\_Mostafa-Elgohary\\_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf](http://www.evsr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf). Accessed February 2018.



達成共識



意見分歧

為了盡量降低不可逆的視網膜損害風險，Vision Academy 建議對於能定期回診追蹤的 nAMD 以及 PCV 患者，盡快開始用抗 VEGF 作為中央窩下出血的第一線治療。對於降低突破性出血和其他併發症發生的風險而言，持續使用抗 VEGF 療法進行仔細監測非常重要。有必要進行進一步研究和大規模隨機對照試驗，以確定出血持續時間對抗 VEGF 療法的臨床結果產生的全面影響。



迄今為止，關於使用抗 VEGF 療法治療 nAMD 的中央窩下出血之多數報告是根據非隨機比較性試驗，或小型回溯性、非對照病例報告中，使用抗 VEGF 療法作為單一療法<sup>9-11</sup>，並與 tPA、PD 和/或手術併用而產生良好視覺結果。<sup>12-15</sup>具有良好基線視力且出血持續時間短的眼睛視覺出現顯著改善，這顯示出早期開始使用抗 VEGF 療法的重要性；<sup>9</sup>然而，樣本量少且基線特徵、納入標準及治療方案的差異導致難以針對抗 VEGF 療法的現有研究進行比較。

Vision Academy 建議，對於基線視力較差的患者 (<20/200)，由醫師決定是否採用玻璃體內 tPA 併用 PD 療法，治療中、大或厚的中央窩下出血。



有證據顯示，與單用 PD 治療視網膜下出血相較，採用玻璃體內 tPA 併用 PD 療法（無論是否含玻璃體切除術）的視覺結果良好。<sup>16</sup>雖然與影響中央窩的視網膜下出血相關之 RPE 下出血並不排除使用 PD 或玻璃體切除術，但是 RPE 下出血的位置和大小可能影響執行這些手術的決定。

Vision Academy 建議，根據出血厚度和位置，僅針對嚴重的視網膜下病變進行外科手術。至於所有其他情況，建議立即採用抗 VEGF 療法並仔細監測。



證據顯示，玻璃體切除術併用視網膜下 tPA 和 PD，可能比抗 VEGF 單一療法更有效治療厚且大範圍的出血及基線視力不良的患者。<sup>4,11</sup>然而，若未有充分的前瞻性研究，就無法比較手術和其他療法，因為各種報告所使用的外科技術可能不同。

## 進一步考量

一項試管內研究評估抗 VEGF 藥物與 tPA 或胞漿素（由 tPA 從血液中釋放的一種酶）併用時的抗血管生成活性；與比臨床濃度低的胞漿素併用時，aflibercept 被分解，且與 VEGF 結合能力降低。<sup>17</sup>達到臨床濃度的 aflibercept、ranibizumab 或 bevacizumab 與胞漿素<sup>17,18</sup>併用時，在試管內未發現抗血管生成活性受到抑制；一項小型回溯性病例報告也顯示，針對因 nAMD 導致黃斑部下出血患者，將達到臨床濃度的 aflibercept、ranibizumab 或 bevacizumab 與三種抗 VEGF 分子中的其中一種併用時，未發現抗血管生成活性受到抑制。<sup>19</sup>需要進一步的研究，調查 aflibercept 併用 tPA 治療中央窩下出血的療效。



各地區不同的治療給付政策可能影響治療決策。雖然經濟因素往往是治療決策的關鍵考量因素，但是進行手術的決定應主要以臨床經驗和可用證據為依據考量。

《Vision Academy 觀點》的宗旨是提高大眾對眼科學尚待探索領域的了解，並提供專家意見以利進一步討論。

請從此處下載 <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>

Vision Academy 由拜耳贊助。本文反映多數 Vision Academy 成員的觀點；個人觀點可能各不相同。

Vision Academy 指導委員會由以下成員組成：Bora Eldem、Alex Hunyor、Antonia M. Jousseen、Adrian Koh、Jean-François Korobelnik、Paolo Lanzetta、Anat Loewenstein、Monica Lövestam-Adrian、Rafael Navarro、Annabelle A. Okada、Ian Pearce、Francisco J. Rodriguez、Sebastian Wolf 和 David Wong。

請務必參考當地治療指南和相關處方資訊。

本文觀點不一定代表拜耳的觀點。

2018 年 2 月 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546