

“VISION ACADEMY 观点”

Vision Academy由拜耳公司与眼科专家合作创办，旨在解决视网膜疾病领域尚未解决的一些重要需求：www.visionacademy.org

黄斑中心凹下出血管理

背景

视网膜下出血是新生血管性老年性黄斑变性（nAMD）的一种表现，是视网膜或脉络膜循环中的血液在视网膜色素上皮细胞（RPE）和视网膜神经感觉层之间积聚，当黄斑中心凹受累时会造成严重视力损伤。¹

目前，对于nAMD继发黄斑中心凹下出血患者的管理缺乏循证研究和严格的指南。过去十年中，许多报道表明一系列不同的治疗方法都取得了积极成果，其中包括玻璃体腔内抗血管内皮生长因子治疗、气体置换、玻璃体切除术、玻璃体腔内或视网膜下组织纤溶酶原激活剂以及这些治疗方法的各种组合。尽管如此，在管理黄斑中心凹下出血患者的最佳方法方面，玻璃体视网膜专家仍未达成共识。

本期观点针对新生血管性老年性黄斑变性（nAMD）中黄斑中心凹下出血的定义、成像和治疗提供了一些实用的临床注意事项和专家建议。

2018年2月由Vision Academy签署。

审核日期：2019年2月



意见一致



意见不一

观点

1. 定义

目前缺少根据出血多少和厚度来确定黄斑中心凹下出血治疗方法的指导。视网膜下病变通常按大小分类如下：

- **小** – 大小至少为1个视盘直径但小于4个视盘直径¹
- **中** – 大小至少为4个视盘直径，但未超出颞侧血管弓¹
- **大** – 延伸到颞侧血管弓以外，但未超出赤道部²
- **超大** – 至少在两个象限内延伸到赤道部前^{2,3}

“厚”黄斑中心凹下出血（通常测量厚度大于500微米）被定义为中心凹下的血液造成视网膜明显抬高，眼底检查时视网膜色素上皮细胞（RPE）被遮蔽。^{1,4}很多临床医生主张用抗血管内皮生长因子单一疗法治疗中心凹外或“薄”中心凹下出血，⁵但有一些研究表明，较大或较厚中心凹下出血的视力预后不良。^{3,6}不过，这些在临床实践中越来越少见，因为现在出血早期阶段患者就能获得治疗。

2. 成像

眼底彩照、眼底自发荧光以及光谱域光学相干层析成像（OCT）（包括使用增强深度成像模式）是确定视网膜层内出血位置以鉴别视网膜下和视网膜色素上皮细胞（RPE）下血液以及客观量化出血多少的重要工具。¹ 荧光素血管造影术可能受到视网膜下血液遮蔽效应的限制，而吲哚青绿血管造影（ICGA）可能是更实用的出血可视化方法。¹这在息肉状脉络膜血管病变（PCV）非常普遍的人群中更是如此，因为ICGA中使用的红外光具有很强的穿透能力，能够穿透视网膜色素上皮细胞和血液。¹

Vision Academy建议利用光学相干层析成像（OCT）进行多模式成像，以确定中心凹下出血的几个预后因素，其中包括出血多少、厚度和病因，以便于选择治疗方式。^{2, 6-8}

3. 治疗

Vision Academy在查阅大量文献的基础上，针对新生血管性老年性黄斑变性（nAMD）中黄斑中心凹下出血的治疗提出了下列建议。

“Vision Academy观点”旨在提高人们对眼科学中尚未解决的需求的认识，并提供专家意见以进行进一步的讨论。可从<https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>下载“Vision Academy观点”。

Vision Academy由拜耳公司赞助。本文档反映了Vision Academy大多数成员的意见，个别成员的观点可能有所不同。

Vision Academy指导委员会成员包括Bora Eldem、Alex Hunyor、Antonia M. Jousseaume、Adrian Koh、Jean-François Korobelnik、Paolo Lanzetta、Anat Loewenstein、Monica L vestam-Adrian、Rafael Navarro、Annabelle A. Okada、Ian Pearce、Francisco J. Rodríguez、Sebastian Wolf和David Wong。

请参考当地治疗指南和相关处方信息。

本文档中表达的观点未必代表拜耳公司的观点。

2018年2月 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546

参考文献

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 antivascular 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 rTPA 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.evrs.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf. Accessed February 2018.

为尽可能降低不可逆视网膜损伤的风险，Vision Academy建议，对于新生血管性老年性黄斑变性（nAMD）以及息肉状脉络膜血管病变（PCV）中能够定期进行随访的患者，应立即开始抗血管内皮生长因子治疗作为中心凹下出血的第一线治疗。严密监测并持续进行抗血管内皮生长因子治疗对于尽可能降低突破性出血和其他并发症的风险非常重要。有必要进行进一步研究和大规模随机对照试验，以确定出血持续时间对抗血管内皮生长因子治疗临床结果的全部影响。



迄今为止，大多数关于对新生血管性老年性黄斑变性（nAMD）中黄斑中心凹下出血进行抗血管内皮生长因子治疗的报告均来自非随机对比研究或者报告视力预后令人满意的小型回溯性非对照案例系列，这些案例采用抗血管内皮生长因子治疗作为单一治疗⁹⁻¹¹以及结合组织纤溶酶原激活剂、充气置换和/或手术进行治疗。¹²⁻¹⁵双眼基线视力良好，出血持续时间短，视力明显改善，这证明及早开始抗血管内皮生长因子治疗非常重要；⁹然而，样本量较少以及基线特征、入选标准和治疗方案的差异使得难以将现有抗血管内皮生长因子治疗研究进行比较。

视光学会建议，对于基线视力较差（<20/200）的患者，由医生决定是否采用玻璃体腔内组织纤溶酶原激活剂和充气置换治疗中型、大型或厚型黄斑中心凹下出血。



有证据表明，与仅采用充气置换治疗视网膜下出血相比，结合使用玻璃体腔内组织纤溶酶原激活剂和充气置换（采用和不采用玻璃体切除术）进行治疗的视力预后更好。¹⁶虽然与涉及中心凹的视网膜下出血相关的视网膜色素上皮细胞（RPE）下出血不会妨碍充气置换或玻璃体切除术的进行，但视网膜色素上皮细胞（RPE）以下部分的位置和大小可能对决定是否实施这些手术产生影响。

Vision Academy建议仅对严重视网膜下病变（根据厚度和位置来确定）进行手术治疗。在其他所有情况下，建议立即进行抗血管内皮生长因子治疗并严密监测。



有证据表明，对于基线视力较差且出血厚或多的患者，联合使用睫状体扁平部玻璃体切除术和视网膜下组织纤溶酶原激活剂以及充气置换进行治疗可能比仅采用抗血管内皮生长因子治疗更有效。^{4,11}但是，如果没有足够的前瞻性研究，就不可能在手术和其他治疗方式之间进行比较，因为报告之间的手术技巧可能存在差异。

其他考虑因素

一项体外研究对血管内皮生长因子抑制剂与组织纤溶酶原激活剂（tPA）或血纤维蛋白溶酶（一种通过tPA从血液中释放的酶）联合应用时血管内皮生长因子抑制剂的抗血管新生活性进行了评估；当与血纤维蛋白溶酶（浓度小于临床剂量）联合使用时，阿柏西普被裂解，其血管内皮生长因子结合能力减弱。¹⁷在体外实验中，当以临床浓度使用阿波西普、兰尼单抗或贝伐单抗，并联合使用血纤维蛋白溶酶时，未观察到阿波西普、兰尼单抗或贝伐单抗的抗血管新生活性受到抑制；^{17,18}在由因新生血管性老年性黄斑变性（nAMD）而出现黄斑下出血的患者组成的小型回溯性患者案例系列中，也未发现上述三种抗血管内皮生长因子分子的抗血管新生活性受到抑制。¹⁹对于阿波西普联合使用组织纤溶酶原激活剂（tPA）治疗黄斑中心凹下出血方面的疗效，还需进行进一步研究。



治疗费用报销政策的区域差异可能会影响治疗决策。虽然经济因素在决定治疗方案方面起到重要作用，但还应主要根据临床经验以及对现有证据的考虑来决定是否进行手术。

意见一致

意见不一

“Vision Academy观点”旨在提高人们对眼科学中尚未解决的需求的认识，并提供专家意见以进行进一步的讨论。可从此<https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>下载“Vision Academy观点”。

Vision Academy由拜耳公司赞助。本文档反映了Vision Academy大多数成员的意见，个别成员的观点可能有所不同。

Vision Academy指导委员会成员包括Bora Eldem、Alex Hunyor、Antonia M. Jousseaume、Adrian Koh、Jean-François Korobelnik、Paolo Lanzetta、Anat Loewenstein、Monica L vestam-Adrian、Rafael Navarro、Annabelle A. Okada、Ian Pearce、Francisco J. Rodríguez、Sebastian Wolf和David Wong。

请参考当地治疗指南和相关处方信息。

本文档中表达的观点未必代表拜耳公司的观点。

2018年2月 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546