

雷珠单抗治疗糖尿病性黄斑水肿的临床研究现状*

游欢 综述, 张学东 审校(重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆 400000)

【关键词】 糖尿病性黄斑水肿; 内皮生长因子; 雷珠单抗

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.21.052 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)21-3062-03

糖尿病性黄斑水肿(DME)是糖尿病视网膜病变(DR)的主要并发症之一,是发达国家工作年龄人群致盲和视力障碍的首要原因^[1]。约有 20.1% 1 型糖尿病患者会在 10 年内发生 DME,非胰岛素治疗及胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者 DME 的 10 年发生率分别为 13.9%、25.4%^[2]。超过 12.3% 的 DR 患者患有 DME,且随着视网膜病变的发展发病率增高^[3]。DME 是黄斑区细胞外液和蛋白积聚所致的视网膜肿胀^[4],如果不及时治疗,大约会有 20% 患者会在三年内出现中度视力丧失(定义为视角重叠)。目前激光光凝一直被作为治疗 DME 的标准,多项研究已证实了激光光凝治疗的临床有效性。糖尿病视网膜病变早期治疗研究小组(EDTRS)结果提示激光光凝治疗可以减少 50% 视力丧失,但仅有较少部分患者(3%)视敏度得到提高,且已丧失的视力几乎不能恢复。玻璃体腔内注射曲安奈德、氟轻松、地塞米松等类固醇药物可以减少前列腺素的释放和抑制血管内皮生长因子(VEGF)基因的表达,也被成功应用于治疗 DME,但存在加剧白内障形成和引起眼内压升高等不良反应。近年来,VEGF 被证实广泛参与 DME 的发生和发展。各种抗 VEGF 药物如哌加他尼钠、贝伐单抗、雷珠单抗(RBZ)和阿柏西普的出现为治疗 DME 提供了选择的可能。RBZ 已被美国食品及药物管理局(FDA)准许用于治疗 DME,大量研究证实了其有效性及安全性。本文主要就 RBZ 治疗 DME 的研究进行综述,以期临床医生使用 RBZ 治疗 DME 提供支持证据。

1 DME 的发病机制

1.1 Starling 组织水肿理论 在糖尿病状态下视网膜组织缺氧,血管自身调节性扩张,动脉压下降使静脉和毛细血管内静水压增加,导致血液成分渗出。另外,视网膜血管周细胞发生凋亡,血管自身收缩和舒张调节功能受损,使毛细血管血压难以维持稳定,存在微血管灌注不足,视网膜细胞外液异常积聚,导致黄斑水肿,视网膜脉管系统受到损害。

1.2 血-视网膜屏障破坏 有研究表明 DME 患者血管的被动渗漏较健康人提高了 12 倍,而网膜色素上皮细胞的主动转运却只提高了 1 倍。网膜色素上皮细胞的主动转运不足以代偿不断增加的内层血-视网膜渗漏。

1.3 血管渗漏因子的表达 VEGF 具有明显地促血管内皮细胞增殖和血管渗漏作用,在 DR 中,VEGF 是导致血-视网膜屏障破坏的最主要因素。DME 患者的玻璃体中 VEGF 的表达显著升高^[5]。VEGF 的高表达改变连接蛋白 occludin 和 ZO-1 的分布和结构,破坏细胞间紧密连接发挥促血管渗漏作用^[6]。白细胞介素-6 是多功能的炎症细胞因子,所诱导的炎症反应通常伴有血眼屏障和视视网膜屏障的破坏。以及其他炎症介导因子,如血管紧张素 II、前列腺素类、细胞因子类、血管细胞黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1 以及巨噬细胞和中性粒细胞

等成复合物链条相互作用,诱导 VEGF 的表达,参与局灶炎症进展。

2 RBZ 的结构及作用机制

VEGF 是一种由二硫键相连的同源二聚体的促有丝分裂糖蛋白,通过酪氨酸激酶(TK)信号通路激活内皮细胞和壁细胞上的 VEGF 受体促进血管生成。VEGF-A 是 VEGF 基因家族成员之一,在新生血管形成及增加血管通透性方面越发挥重要作用^[7],共包括 6 种亚型:VEGF-121、VEGF-145、VEGF-165、VEGF-183、VEGF-189 和 VEGF-206,其中 VEGF-165 为最主要的亚型^[8]。RBZ 是一种人源性 VEGF 亚型单克隆抗体片段的重组体。它的相对分子质量很小,约 48×10^3 D,区别于哌加他尼钠只能与 VEGF165 结合,RBZ 能与 VEGF 高度亲和,非特异性的与所有活化形式的 VEGF-A 结合,抑制 VEGF-A 与其受体的相互作用,从而减少新生血管生成^[9-11]。

3 药代动力学

Gaudreault 等^[12]在猴子中进行了临床前药代动力学研究,结果显示玻璃体腔注射 0.5 mg RBZ 后 6 h 达到浓度高峰。RBZ 能够迅速扩散至视网膜及前房,视网膜内药物浓度可达玻璃体腔内浓度的 1/3,然后经眼部各间隔清除。估计玻璃体腔内 RBZ 半衰期约 7 d,体循环内药物半衰期约为 2 h^[13-14]。

4 糖尿病黄斑水肿的 RBZ 治疗及评价

4.1 READ2 ($n=126$) 是一项历时 2 年的大规模多中心临床 II 期试验,受试者按 1:1:1 随机分组分别接受局灶/格栅样激光(每 3 个月 1 次,RBZ 每 2 个月注射 0.5 mg,局灶/格栅样激光联合注射 RBZ 0.5 mg,每 3 个月 1 次,比较了在过去 24 个月里 3 组最佳矫正视力(BCVA)的变化。研究观察至 6 周时,如果患眼黄斑中心厚度(CST)仍超过 250 μm ,则都需要接受 RBZ 治疗。READ2 的 6 周结果显示,RBZ 组较联合组、激光组 BCVA 都有明显提高(联合组、RBZ 组 BCVA 较基线平均分别提高 3.80、7.24 个字母,而激光组平均下降了 0.43 个字母)^[15]。24 个月后($n=101$),激光组、RBZ 组、联合组平均 BCVA 较基线分别提高 5.1、7.7、6.8 个字母,证实了 RBZ 治疗 DME 的有效性,且直至研究 2 年结束时均未发现严重的眼部或全身不良反应^[16]。从第 3 年开始,如果受试者 $\text{CST} \geq 250 \mu\text{m}$,则将 RBZ 组的药物注射周期更改为每月 1 次,3 组结果分别较基线平均提高 1.4、10.3、8.9 个字母,且提高最明显者出现在更积极检测及治疗的 RBZ 组,光学相干断层扫描(OCT)也显示 3 组受试者的黄斑厚度均得到了改善。研究显示,3 年内积极的 RBZ 治疗可以改善 BCVA、减少 CST,也未出现视网膜毒性表现。联合局灶/格栅样激光治疗可以减少频繁的 RBZ 注射^[17]。READ3 对比了连续 6 个月每月玻璃体腔注射不同剂量 RBZ(0.5 mg $n=77$ 、2.0 mg $n=75$),随后再根据辅助检查结果,当时域光学相干断层成像术(TD-OCT)显示

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(8137143);重庆市卫生局重点项目(2011-1-029)。

CST > 275 μm , 或光域断层扫描(SD-OCT)显示存在黄斑区液体聚集时,需重复治疗。观察至 12 个月时,两组 OCT 结果相似,但是 0.5 mg 组平均 BCVA 提高了 10.88 个字母,高于 2.0 mg 组的 7.39 个字母,提示 0.5 mg RBZ 治疗趋于更优。尽管 2.0 mg 组由于心肌梗死所致病死率(3%)高于 0.5 mg 组(0%),但抗血小板试验协作组事件并未超过预计发生率,因此两种药物剂量均为安全剂量。

4.2 RESOLVE($n=151$)是一项历时 1 年的随机双盲多中心临床 II 期试验,研究了 RBZ 作为单一疗法对 DME 的治疗,3 组分别注射 RBZ 0.3 mg 每 4 周、0.5 mg 每 4 周、安慰注射)。观察至 1 个月后,如果 CST 仍大于 300 μm ,或者 CST 减少量少于 50 μm ,则 RBZ 剂量需加倍。受试者连续治疗 3 个月,如患眼 CST < 225 μm ,且 BCVA > 79 个字母,则中止治疗;如 CST 较治疗前增加超过 50 μm 或 BCVA 降低超过 5 个字母或 BCVA < 74 个字母,则需继续治疗。3 个月后,如果 BCVA 下降了 ≥ 10 个字母,或者 OCT 显示黄斑厚度未改善,可补充激光治疗。观察至 12 个月,平均 BCVA 提高最明显的是 0.3 mg 组(11.8 个字母),0.5 mg 组提高了 8.8 个字母,而安慰组下降了 1.4 个字母。较安慰组 34.7% 的比例,雷珠组仅有 4.9% 的受试者需进一步激光治疗。试验结束时,102 例中 4 例患者的 5 眼分别出现玻璃体积血 1 眼、视网膜缺血 1 眼、视网膜动脉阻塞 1 眼和眼内炎 2 眼;另有 1 例患者发生心肌梗死,疑与药物治疗有关^[18]。

4.3 RISE($n=377$)和 **RIDE**($n=382$)分别是 III 期、多中心、随机对照研究的临床试验,在设计方案上与 RESOLVE 相似:0.3 mg RBZ(RISE $n=125$;RIDE $n=125$)、0.5 mg RBZ(RISE $n=125$;RIDE $n=127$)、安慰组(RISE $n=127$;RIDE $n=130$)。观察至 24 个月,RISE 研究中,0.3 mg 组中 BCVA 提高了大于或等于 15 个字母的比例最高(44.8%),而 RIDE 研究中相应比例最高的出现在 0.5 mg 组(45.7%),两个研究中安慰组相应比例均低(RISE 18.1%、RIDE 12.3%)。经 RBZ 治疗者,DR 呈低进展高改善的趋势^[3,19]。改善的视敏度能在 3 年内因继续接受 RBZ 治疗而得到有效的维持,RISE 的 3 年结果显示,3 组平均 BCVA 提高大于或等于 15 个字母的比例分别为 51.2%、41.6%、22.0%。相应 RIDE 结果分别是 36.8%、40.2%、19.2%。对于 RISE 和 RIDE 两项研究的合并安全性分析,眼内炎发生率仍然低(<0.06%)。与系统性 VEGF 的抑制作用相关的严重不良事件的发生率分别为 0.5 mg 组 19.7%、0.3 mg 组 16.8%。基于这些结果,2012 年 8 月,FDA 批准了 Roche 集团旗下 Genentech 公司的 RBZ 注射剂以每月(约 28 d)1 次玻璃体内注射 0.3 mg(制剂规格 6 mg/mL,取其 0.05 mL)方案治疗 DME 所致的视力损害。

4.4 RESTORE 是一个随机、双盲、多中心 III 期临床试验,纳入量是 RESOLVE 的两倍($n=345$),选用 READ2 模式将受试者随机分为 3 组 RBZ 0.5 mg+安慰激光治疗、局灶/格栅样激光联合 RBZ、局灶/格栅样激光+安慰 RBZ 治疗。RBZ 组初始连续 3 个月每月注射治疗,然后根据视觉稳定性和 OCT 结果选择是否重复治疗。激光组除基线时治疗外,若 CST > 275 μm 或 SD-OCT 显示存在黄斑区液体聚集时重复治疗。观察至 12 个月,RBZ 0.5 mg+安慰激光治疗(6.1 个字母)、局灶/格栅样激光联合 RBZ(5.9 个字母)较局灶/格栅样激光+安慰 RBZ 治疗(0.8 个字母)的平均 BCVA 明显提高。同时,前两组 CRT < 275 μm 者比例较后者占更大,且 CRT 减少更明显。本试验中,即使重复的玻璃体腔注射也未发生眼内炎,12 个月观察期之内,RBZ 也未增加心脑血管意外事件风险。接受了

RBZ 单独治疗或者联合激光治疗的患者获得了更好的生活质量评分^[20]。

完成 RESTORE 核心研究的 303 例受试者中共有 240 例入组延长试验,进一步探究了 0.5 mg RBZ 治疗 DME 的安全性及有效性。从 RESTORE 的第 12~36 个月,根据 BCVA 的稳定性及疾病进展的再处理标准予以 0.5 mg RBZ 玻璃体腔注射。2 年内,最常见的眼部不良反应为白内障(2.1%)和眼痛(14.6%),没有眼内炎的发生,眼部以外不良反应发生率也低(最主要为鼻咽炎 18.8%和高血压 10.4%)。总的来说,平均 3.8 次的 RBZ 注射足以维持或者改善 BCVA、CST、视觉功能研究问卷评分-25(NEI VFQ-25),为长期使用 RBZ 治疗 DME 的安全性及有效性提供了证据^[21]。

4.5 相似的 REVEAL($n=390$)也比较了 0.5 mg RBZ、激光联合 RBZ、单纯激光治疗。12 个月时,前两组 BCVA 较单纯激光组均有明显提高(+6.6 个字母、+6.4 个字母、+1.8 个字母, $P < 0.01$),OCT 显示的平均 CST 减小也更明显,延长激光治疗并未进一步获益,3 组之间严重不良事件发生率相似。RESTORE 及 REVEAL 两个试验均证实了 RBZ 治疗 DME 在提高视力和减少 CST 方面的优势。

4.6 尽管以上的研究已经表明 RBZ 治疗 DME 的优势,但如果不遵循每月治疗、至少每月评估的原则,以上研究就难以进行。DRCR.net Protocol I 运用了更加灵活地治疗及评估方式,该研究比较了 4 组中心受累 DME 患者,分别予以 0.5 mg RBZ 玻璃体腔注射联合及时激光治疗(注射后 3~10 d)或者延迟激光治疗(注射 24 周后)、4 mg 曲安奈德玻璃体腔注射联合及时激光治疗、安慰剂注射联合延迟激光治疗。初始 4 次予以所需安慰剂或者研究药物治疗,然后添加所需治疗直到达到成功标准(视力达到 20/20,CMT < 250 μm)。1 年后,RBZ 的两组平均 BVCA 均提高了 9 个字母,明显高于第 3、4 组(+4 个字母、+3 个字母)。RBZ 组每组中约有一半的患者提高了至少 10 个字母,而单纯的激光治疗组仅达到 28%。在本试验的第 2 年研究中,RBZ 联合及时激光治疗或者延迟激光治疗的注射次数由平均 8~9 次降低至 2~3 次,4 组的平均 BCVA 分别提高 7、10、0、2 个字母^[22]。这表明了按照本试验的治疗方式,第 2 年可大幅减少注射次数来保持视觉增益。值得注意的是,曲安奈德联合激光治疗组眼压升高的发生率明显高于 RBZ 联合激光治疗组和单独激光治疗组,表明 RBZ 在 DME 的治疗中具有良好的安全性和耐受性,但其长期疗效以及对 DR 黄斑区组织缺血的改善情况等研究仍然有限。

3 年数据结果比较了 RBZ 联合延迟激光治疗组和 RBZ 联合积极激光治疗组在视力和 OCT 结果上的差异,前者共有 57% 提高大于或等于 10 个字母(5% 损失大于或等于 10 个字母),而后者 42% 提高大于或等于 10 个字母(10% 损失大于或等于 10 个字母),说明早期予以局灶/格栅样激光治疗并未增益,或许还对视力结果不利。两组间的 OCT 结果显示 CRT ≥ 250 μm 均占 36%,同时第 3 年内,两组分别仅接受了 1~2 次注射^[23]。所以,按照 DRCR.net Protocol I,可以在维持视力的同时减少玻璃体腔注射次数。本试验的 5 年研究结果仍在进行中。

DME 治疗方法的选择应建立在对 DME 发病机制及其临床分类、各种治疗方法的作用机制、对相关治疗疗效和安全性临床研究证据进行充分了解的基础上。在 DME 未涉及黄斑中心和视力水平较好的患者中,激光治疗仍扮演着重要的角色。对抗 VEGF 药物治疗无效的难治性 DME,也可以选择玻璃体腔注射类固醇药物或者植入延长类固醇药物释放装置,但患

者必须承担白内障或者青光眼的风险。当患者合并玻璃体视网膜病变,后部玻璃体切割手术也是一个可行的选择。近年来,RBZ 的研究及临床应用为 DME 的治疗带来了新的契机。因以上各项研究的入组标准、入组患者基线情况和设计方案不同,所以很难准确的对比各项研究的结果。尽管这样,各项研究结果均明确了 RBZ 在治疗 DME 所致视力损害上的优势。尽管需每月给药增加了治疗负担,但初始视觉增益在维持 1 年之后就可以减少注射频率。因此,鉴于 RBZ 能够长期较好地改善视敏度和生理结构,同时能一定程度上缓解视网膜病变的发展,改善患者的生活治质量,大量 DME 患者已经成为了该药物治疗的受益者。RBZ 治疗 DME 的眼内给药的剂量、间隔时间以及给药方案,尤其是当初始治疗见效时继续治疗或终止治疗的指证仍未达成共识,这些问题仍然需要循证医学证据进行解答,相信将来会有更规范、有效、安全的干预方案来逆转 DME 的发展,成为糖尿病患者的福音。

参考文献

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556-564.
- [2] Moss SE, Klein BE, Klein RW, et al. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population[J]. *Ophthalmology*, 1994, 101(6): 1061-1070.
- [3] Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, et al. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression[J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(9): 1145-1152.
- [4] Ciulla TA, Amador AG, Zinman B, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(9): 2653-2664.
- [5] Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(5): 806-816.
- [6] Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema[J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, 121(1): 57-61.
- [7] Bhisitkul RB. Vascular endothelial growth factor biology: clinical implications for ocular treatments[J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(12): 1542-1547.
- [8] Stewart MW. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(1): 77-88.
- [9] 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.
- [10] Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham EJ, et al. VEGF inhibition study in ocular neovascularization clinical trial group. pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(27): 2805-2816.
- [11] Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 142(4): 660-668.
- [12] Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(2): 726-733.
- [13] Krohne TU, Liu ZP, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(4): 682-686.
- [14] Xu L, Lu T, Tuomi L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular Age-Related macular degeneration: a population approach[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1616-1624.
- [15] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(11): 2175-2181.
- [16] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(11): 2146-2151.
- [17] Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study 3-Year outcomes and the need for prolonged frequent treatment[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(2): 139-145.
- [18] Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2399-2405.
- [19] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials, RISE and RIDE[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 789-801.
- [20] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth UA, et al. The RESTORE study ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4): 615-625.
- [21] Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy outcome of ranibizumab 0.5 mg in patients with visual impairment due to diabetic macular edema (DME): an interim analysis of the RESTORE extension study[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(10): 2004-2012.
- [22] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(6): 1064-1077.
- [23] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results[J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(11): 2312-2318.