

나이관련황반변성 환자에서 라니비주맙, 애플리버셉트에서 베바시주맙으로 변경 후 임상 양상 변화

Clinical Changes after Switching from Ranibizumab/Aflibercept to Bevacizumab in Exudative Age-related Macular Degeneration

이인호^{1,2} · 이재정^{1,2} · 권한조^{1,2} · 박성후^{1,2} · 이지은^{1,2}

In Ho Lee, MD^{1,2}, Jae Jung Lee, MD^{1,2}, Han Jo Kwon, MD^{1,2}, Sung Who Park, MD^{1,2}, Ji Eun Lee, MD, PhD^{1,2}

부산대학교 의과대학 안과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원²

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Pusan National University¹, Yangsan, Korea
Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Purpose: This study was performed to investigate the changes in clinical findings after switching from ranibizumab or aflibercept to bevacizumab due to the limited number of insured injections in patients with exudative age-related macular degeneration (ARMD).

Methods: The study population consisted of patients who had undergone intravitreal injection of ranibizumab or aflibercept for ≥ 6 months and were then treated with bevacizumab for ≥ 6 consecutive months for exudative ARMD. We evaluated best-corrected visual acuity, central subfield macular thickness, disease activity, and the number of injections for one year at the time of switching the drugs.

Results: Forty patients (26 men and 14 women) were included in the analysis. The mean age was 71.9 (56-89) years old, with typical ARMD in 23 eyes, polypoidal choroidal vasculopathy in 15 eyes, and retinal angiomatous proliferation in two eyes. The number of injections for 6 months increased from 2.3 to 2.9 after switching the drugs ($p < 0.001$). Visual acuity was not significantly different between 6 months before and at the time of switching (LogMAR 0.55 ± 0.34 and 0.52 ± 0.27 , respectively) ($p = 0.300$), but decreased significantly to 0.57 ± 0.34 at 6 months after switching ($p = 0.018$). There were no significant differences in central subfield macular thickness or disease activity.

Conclusions: Bevacizumab required more injections to achieve similar anatomical outcomes in patients with exudative ARMD treated with ranibizumab or aflibercept, and visual acuity decreased despite anatomical stability.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(1):40-46

Keywords: Aflibercept, Age-related macular degeneration, Bevacizumab, Intravitreal injections, Ranibizumab

■ Received: 2018. 9. 13.

■ Revised: 2018. 10. 23.

■ Accepted: 2018. 12. 20.

■ Address reprint requests to **Ji Eun Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7957, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: jlee@pusan.ac.kr

* This work was supported by clinical research grant from Pusan National University Hospital in 2018.

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

* Ji Eun Lee: Novartis (honoraria, advisory board, research fund), Bayer (honoraria, advisory board, research fund), Allergan (honoraria, advisory board).

나이관련황반변성(age-related macular degeneration, ARMD)은 선진국에서 성인의 실명을 유발하는 가장 중요한 원인이며^{1,2} 최근 우리나라에서도 노령 인구의 증가와 함께 유병률이 증가하는 추세이다.³ 나이관련황반변성 환자들에서 대부분의 심한 시력저하는 신생혈관의 발생으로 인한 부종, 출혈 및 반흔형성 등 삼출성 변화로 인하여 나타나게 된다.

유리체강내 항-혈관내피세포성장인자(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF) 주입술은 맥락막 신생혈관으로 인한 삼출성 변화에 뛰어난 해부학적 및 기능적인 결과

를 보여^{4,5} 삼출성 ARMD의 주 치료가 되었다. 눈 속 주사용으로 가장 먼저 라니비주맵(ranibizumab)이 개발되었으나 전이성 대장암에 사용을 허가 받은 베바시주맵(bevacizumab)이 먼저 시장에 나와 있어 이 약제의 허가 범위 초과 사용이 먼저 시작되었다.⁶

두 약제 모두 효과적으로 ARMD 환자의 시력을 유지하고 시력 소실을 예방하는 것으로 보고되었다.⁶⁻⁹ 하지만 두 약제를 전향적으로 직접 비교한 Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) 연구에 따르면 시력 결과에서 유의한 차이는 없었다.⁹ 그 뒤 새로운 항-VEGF 약제인 애플리버셉트(aflibercept)가 도입되었으며 1개월 간격으로 3회 주사 후 2개월 간격으로 주사하여도 라니비주맵의 매달 주사와 비슷한 시력 결과를 보였다.¹⁰

대한민국에서 삼출성 ARMD의 치료제에 대한 건강보험 적용은 보건복지부의 '4대 중증질환 보장성 강화'의 일환으로 '황반변성 건강보험 확대 적용 개정안'이 2014년 11월 1일부터 적용되어 라니비주맵과 애플리버셉트 모두 보험급여를 받을 수 있게 되었으며, 교체 투여를 포함하여 총 14회까지 주사가 급여되었다. 그 뒤 2017년 11월 27일 공표된 '보건복지부 고시 제2017-215호'에 의하여 보험급여 횟수의 제한이 없어지기 이전까지는 보험급여 횟수가 만료된 경우 많은 수의 환자들이 경제적인 부담으로 허가범위 초과 약제인 베바시주맵으로 약제를 바꿀 수밖에 없는 상황이었다.

앞서 언급한 약제 간 비교 연구에서 세 약제는 비슷한 효과를 가질 것으로 추정되며, 한 가지 약제에 반응을 잘 보이지 않는 경우 다른 약제로 변환한 뒤 효과를 얻을 수 있었다는 보고도 있다.¹¹ 하지만 한편으로 실험적으로 VEGF에 결합하는 힘은 라니비주맵이 베바시주맵의 100배에 달하며,¹² CATT 연구의 해부학적인 결과에서 질병활동성의 완전한 소실은 라니비주맵의 매달 주사 군에서 유의하게 많았고,⁹ 베바시주맵에 치료 반응이 부족한 경우 라니비주맵으로 바꾸어서 해부학적 호전을 얻을 수 있었다는 보고¹³도 있어 베바시주맵의 효과는 라니비주맵에 비하여 부족하다는 근거도 많이 있다. 또한 동일한 눈에서 치료 반응과 관계없이 바꾸어야 했던 경우의 임상 양상의 변화에 대해서는 연구가 거의 이루어지지 않았다. 이에 본 연구는 삼출성 ARMD로 진단되고 라니비주맵이나 애플리버셉트 유리체강내 주사술 14회를 시행 받은 후 보험급여 제한으로 인하여 베바시주맵으로 약제를 바꾸어야 했던 환자들을 대상으로 변경 전후 1년의 기간 동안 임상 양상의 변화를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2015년 4월부터 2017년 7월까지 부산대학교병원 안과를 내원한 환자들 중 활동성 신생혈관을 동반한 삼출성 ARMD으로 진단되어 라니비주맵(Lucentis, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA and Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland)이나 애플리버셉트(Eylea, Regeneron, Tarrytown, NY, USA and Bayer HealthCare, Berlin, Germany)로 6개월 이상 연속 치료를 받던 중 보험급여 횟수가 만료되어 베바시주맵(Avastin, Genentech Inc., Oceanside, CA, USA and The Roche Group, Basel, Switzerland)으로 약제를 변경한 후 6개월 이상 유리체강 내 주사술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 주사를 proactive 혹은 reactive하게 시행할지 여부는 약제 전환 전후 동일하게 유지하였다. 치료 반응이 부족하여 베바시주맵으로 바꾸어야 했던 경우나 전환 이전에 베바시주맵의 사용이 있었던 자는 대상에서 제외하였다.

의무기록을 바탕으로 대상의 성별, 나이, 신생혈관의 분류, 베바시주맵으로 약제 변경을 한 시점과 변경 6개월 전 및 6개월 후의 최대교정시력, 중심영역황반두께(central subfield macular thickness, CSMT), 질병활성도의 유무, 그리고 변경 전후 6개월간 주사 횟수 등을 후향적으로 조사하였다. 본 연구 방법은 부산대학교병원 IRB의 승인을 받았다(승인번호: 1809-003-070).

모든 환자는 방문 때마다 교정시력의 측정, 세극등검사, 안저검사 그리고 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography, OCT)을 시행하였다. 중심영역황반두께는 OCT의 황반두께 지도에서 중심부 1 mm의 평균 두께로 정의하였으며, 질병활성도를 OCT의 단면 영상에서 정성적으로 평가하였다. 질병활성도는 망막하액(subretinal fluid), 망막내액(intraretinal fluid) 혹은 장액성 망막색소상피박리(serous pigment epithelial detachment)로 정의하였다. 이와는 별도로 안저검사에서 새로운 망막하출혈이 관찰되는 경우도 질병활성도가 있는 것으로 하였다.

자료의 통계 처리는 IBM SPSS ver. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 측정된 스넬렌 시력은 통계처리를 위해 logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR)값으로 변환되었다. Wilcoxon signed rank test로 최대교정시력, CSMT 및 주사 횟수의 변화를 비교하였고, Chi-square test로 질병활성도의 유무를 비교하였다. 신생혈관의 분류에 따른 비교는 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 모든 통계분석에서 $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

선정 기준에 해당하는 40명 40안을 대상으로 연구가 이루어졌다(Table 1). 남자가 26명, 여자는 14명이었고, 평균 연령은 71.9 ± 8.4 세(56-89)였다. 우안과 좌안은 각각 20안씩이었다. 신생혈관 분류는 전형적인 ARMD가 23안(57.5%), 결절맥락막혈관병증(polypoidal choroidal vasculopathy, PCV)이 15안(37.5%), 망막혈관중성증식(retinal angiomatous proliferation, RAP)이 2안(5.0%)이었다. 치료 병력을 분석하였을 때 라니비주맙으로만 치료받은 경우가 20안(50.0%), 라니비주맙과 애플리버셉트를 바꾸어 가며 주사한 경우가

Table 1. Patients' characteristics of exudative age-related macular degeneration when switching anti-vascular endothelial growth factor agents to bevacizumab from ranibizumab/aflibercept

Characteristic	Value
Total number of patients (eyes)	40 (40)
Men:women	26:14
Age (years)	71.9 ± 8.4 (56-89)
Classification (eyes)	
Typical ARMD	23 (57.5)
PCV	15 (37.5)
RAP	2 (5)
Treatment agent (eyes)	
Ranibizumab only	20 (50)
Ranibizumab/aflibercept	18 (45)
Aflibercept only	5 (5)
Visual acuity (Snellen)	0.3 (0.1-1.0)
Visual acuity (logMAR)	0.52 ± 0.27
Central macular thickness (μm)	238.4 ± 68.0 (137-412)
Presence of disease activity (eyes)	22 (55)

Values are presented as mean \pm standard deviation (range) or number (%) unless otherwise indicated.

ARMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; RAP = retinal angiomatous proliferation; logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution.

18안(45.0%), 애플리버셉트만 주사 받은 경우가 2안(5.0%)이었다.

전체에서 최대교정시력은 전환 6개월 전 평균 최대교정시력은 0.55 ± 0.34 logMAR에서 전환 시점에 0.52 ± 0.27 ($p=0.303$)로 유지되었으나 전환 6개월 후 0.57 ± 0.34 ($p=0.018$)로 유의하게 감소하였다(Table 2, Fig. 1). 평균 CSMT는 6개월 전 243.5 ± 57.8 μm 에서 전환 시점에 238.4 ± 68.0 μm ($p=0.497$) 그리고 6개월 후 227.7 ± 70.2 μm ($p=0.219$)로 유의한 변화가 없었으며, 질병활성도는 각 시기에 18안(45.0%), 22안(55.0%) 그리고 19안(47.5%)로 역시 유의한 차이는 없었다($p=0.648$). 주사 횟수를 비교하였을 때 전환 전 6개월은 평균 2.3 ± 0.7 회(1-4)의 주사(ranibizumab군; 2.2 ± 0.8 회, aflibercept군; 2.4 ± 0.6 회)가 이루어졌으나 전환 후 6개월 동안은 2.9 ± 1.0 (2-6)의 주사가 이루어져 유의한 차이를 보였다($p<0.001$).

환자 숫자가 작은 RAP군을 제외하고 신생혈관 분류에 따라 전형적인 ARMD군과 PCV군을 비교하였을 때, 각 군의 시력 변화는 전환 전 6개월 동안 -0.01 ± 0.16 과 -0.05 ± 0.18 logMAR ($p=0.499$), 전환 후 6개월 동안 $+0.05 \pm 0.24$ 와 $+0.06 \pm 0.14$ logMAR ($p=0.433$)로 각 시기에 유의한 차이는 발견되지 않았다. CSMT 변화는 전환 전 6개월 동안 PCV군에서 유의하게 더 많은 두께 감소를 보였으나 ($p=0.007$), 전환 후 6개월 동안 두 군의 차이는 없었다 ($p=0.893$) (Table 2, Fig. 1). 질병활성도는 각 시기에 전형적인 ARMD군에서 52.2%, 65.2%, 56.5%였으며 PCV군에서 40.0%, 40.0%, 26.7%로 두 군 사이 차이가 없었다 ($p=0.070$ - 0.539) (Table 2).

고 찰

신생혈관의 증식을 유발하는 가장 중요한 역할을 하는 인

Table 2. Clinical changes before and after 6 months from switching to bevacizumab from ranibizumab/aflibercept for treating exudative age-related macular degeneration

Group	Characteristics	-6 months	0 month	6 months
All (n=40)	Visual acuity (logMAR)	0.55 ± 0.34	0.52 ± 0.27	$0.57 \pm 0.34^*$
	Central macular thickness (μm)	244 ± 58	238 ± 68	228 ± 70
	Disease activity (eyes)	18 (45)	22 (55)	19 (48)
ARMD (n=23)	Visual acuity (logMAR)	0.52 ± 0.33	0.51 ± 0.28	0.56 ± 0.37
	Central macular thickness (μm)	233 ± 56	243 ± 74	229 ± 78
	Disease activity (eyes)	12 (52)	15 (65)	13 (57)
PCV (n=15)	Visual acuity (logMAR)	0.61 ± 0.39	0.57 ± 0.26	0.63 ± 0.29
	Central macular thickness (μm)	262 ± 61	224 ± 55	221 ± 61
	Disease activity (eyes)	6 (40)	6 (40)	4 (27)

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%) unless otherwise indicated.

logMAR = logarithm of the minimum angle of resolution; ARMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy.

* $p < 0.05$ comparing to the previous visit.

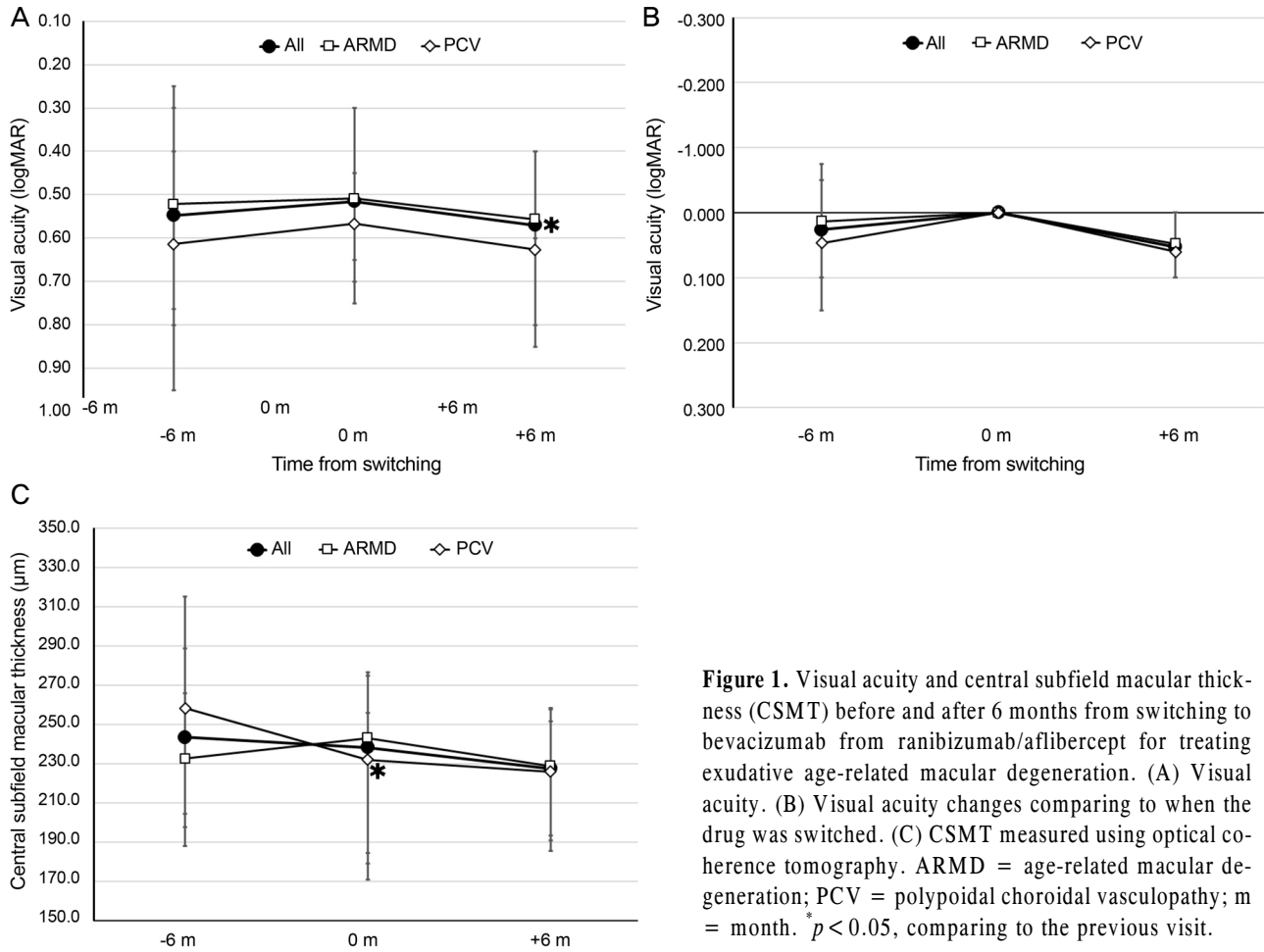


Figure 1. Visual acuity and central subfield macular thickness (CSMT) before and after 6 months from switching to bevacizumab from ranibizumab/aflibercept for treating exudative age-related macular degeneration. (A) Visual acuity. (B) Visual acuity changes comparing to when the drug was switched. (C) CSMT measured using optical coherence tomography. ARMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; m = month. * $p < 0.05$, comparing to the previous visit.

자가 VEGF로 생각되며,¹⁴ 이에 대한 길항 치료인 항-VEGF의 눈 속 주사가 ARMD에 합병된 신생혈관 치료에 널리 이용되고 있다. 현재 국내 안과영역에서 사용 중인 VEGF 억제제는 세 가지로 베바시주맙, 라니비주맙 그리고 애플리버셉트이다.

베바시주맙은 VEGF에 대한 인간화 단일 클론 항체 (full-length monoclonal antibody)로서 종양치료를 목적으로 개발된 것에 비하여, 라니비주맙은 항원결합분절(Fab)로만 구성되어 있으며 처음부터 안구 내 주사 목적으로 개발되었다.¹⁵ 라니비주맙은 안구 내 주사 목적으로 2006년 미국 연방 식품의약청(federal drug administration, FDA)의 승인을 받았으며, 베바시주맙보다 크기가 작아 망막색소상피층을 더 잘 통과하고 VEGF에 대한 친화력이 더 높아 안구 내 주사 후 더 오랫동안 유효한 작용 시간을 가지는 것으로 알려져 있다.^{15,16} 라니비주맙은 국내에서 2007년에 승인을 받았으며 2009년부터 보험 급여가 시작되었다. 애플리버셉트는 수용성 재조합 데코이(decoy) VEGF 수용체로 VEGF-A만 억제하는 베바시주맙과 라니비주맙과는 달리 VEGF-B와 placental growth factor (PlGF)에도 결합하며,

인체 외 실험에서 베바시주맙과 라니비주맙에 비해서 더 높은 결합친화도를 보인다.^{17,18} 애플리버셉트는 국내에서 2013년에 승인을 받고 2014년부터 보험 급여가 시작되었다. 하지만 베바시주맙은 현재까지 안구 내 사용에 대한 허가를 받지 못하였으며 각 기관에서 윤리기구의 관리하에 허가범위 초과로 사용되고 있다.

베바시주맙이 안구 내 사용에 대하여 허가를 받지 못했음에도 널리 사용되고 있는 것은 안과 망막영역에서 허가범위 초과 사용이 전 세계적으로 아주 오랜 역사를 가진 전통이라는 점뿐 아니라 허가 받은 약제(라니비주맙, 애플리버셉트)들의 높은 가격과 제한된 급여로 인하여 베바시주맙이 높은 비용-대-효과를 가지기 때문이다.¹⁹ 전향적으로 시행한 대규모 무작위 임상 연구인 CATT 연구에서 베바시주맙의 안전성과 효과가 확인되어⁹ 허가범위 초과 사용을 뒷받침하고 있다.

하지만 과연 베바시주맙이 실제 임상에서 다른 두 허가 받은 약제와 동일한 효과를 얻을 수 있는가에 대해서는 논란이 있다. CATT 연구에서 해부학적으로는 망막주위액을 완전히 없애는 효과(none fluid on OCT)가 라니비주맙 때

달 주사가 베바시주맵 매달 주사보다 유의하게 높았다 (45.5% vs. 30.2%).⁹ Moisseiev et al¹³이 시행한 연구에서 베바시주맵에서 라니비주맵으로의 약제 전환 후 비록 시력에는 유의한 변화가 없었으나 첫 3회 주사 후 망막두께의 현저한 감소가 이루어졌다. 특히 약제 전환 전 시력이나 해부학적 반응이 좋지 않았던 군에서 전환 후 뚜렷한 호전이 있었다. 또한 베바시주맵이나 라니비주맵에 효과가 제한적이었던 안을 대상으로 애플리버셉트 교체 투여를 시행하여 일부 환자에서 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다.²⁰⁻²²

하지만 한 가지 약제에 효과가 없는 눈에서 약제 변환 후 호전은 약물 효과의 차이가 아니라 약물 특성의 차이나 속성 내성으로 인한 것일 수 있으며, 반대의 경우에 효과를 보았다는 보고도 있어 앞선 보고들이 본 연구 대상자들의 결과에 대한 충분한 예측을 제공해주지는 못한다.¹¹ 더욱이 본 연구의 환자들의 경우 약제의 반응성에 바탕을 두고 선택적으로 바꾼 경우가 아니라 허가 약제의 보험급여 횟수가 만료되어 베바시주맵으로 바꾸어야 했던 경우로서 위의 상황과는 다르다. 본 연구의 결과 라니비주맵이나 애플리버셉트로 치료받던 습성 황반변성 환자에서 유사한 수준의 해부학적 결과를 얻기 위해서 베바시주맵은 더 많은 주사가 시행되었으며, 그럼에도 불구하고 시력은 감소하였다. 만성적인 질병경과로 인하여 발생한 점진적인 시력 감소일 가능성도 있으나 전환 전 6개월 동안은 시력 차이가 없었던 것에 비하여 전환 후 6개월 동안 유의한 시력 저하가 발생했다는 결과는 베바시주맵의 허가약제에 비하여 부족한 효과로 더 많은 삼출성 재발이 발생함으로써 기인하였을 가능성을 제시한다. 본 연구에서 관찰된 전환 후 주사 횟수의 증가는 전환 전 ranibizumab과 aflibercept의 주사 횟수의 차이가 없었으므로 aflibercept 주사의 2달 간격 급여 제한과는 무관한 것으로 보인다. 상기 가설은 임상 연구로 매달 주사를 받던 눈에서 임상 연구 종료 후 필요에 따라 주사를 시행하면 삼출성 재발이 반복되며 장시간에 걸쳐 시력이 감소됨을 보고한 연구 결과에 의하여 뒷받침된다.²³ 특히 보험급여 14회 주사를 모두 시행 받은 환자들이었으므로 상대적으로 만성적인 질병활성을 가지는 환자들에 본 연구에 포함되었으며, 이러한 눈에서는 약제 간의 차이가 더 두드러지게 나타날 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구와 비슷하게 보험이나 경제적인 이유로 인하여 약제를 바꾸어야 했던 환자들에 대하여 Aslankurt et al²⁴이 시행한 연구에서 라니비주맵 단독 군, 베바시주맵에서 라니비주맵으로 변경한 군, 그리고 라니비주맵에서 베바시주맵으로 변경한 군을 비교하였을 때, 전환 후 최대교정시력은 라니비주맵에서 베바시주맵으로 변경한 군은 변화가 없었으나 베바시주맵에서 라니비주맵으로 변경한 군에서는

지속적이 호전이 관찰되었다. 최종시력은 라니비주맵 단독 군에서만 개선되거나 안정적으로 유지되었다. CSMT는 두 군 모두 전환시점에서 감소되었으나, 전환 후에는 변화하지 않았다. 결론적으로 라니비주맵 단독 군과 베바시주맵에서 라니비주맵으로 변경한 군에서 라니비주맵에서 베바시주맵으로 변경한 군보다 효과가 좋았다.

PCV와 ARMD로 구분하여 살펴보았을 때 시력과 주사 횟수는 두 군 사이 차이가 없었지만 PCV군에서 허가 약제를 사용하는 동안 전형적인 ARMD 비하여 유의하게 더 큰 CSMT의 감소를 보였다. 질병 경과의 차이에 따른 현상으로 추정되나 두 가지 약제와 주사 일정이 혼용되어 이루어진 후향적인 연구로서 정확한 원인의 분석은 이루어 질 수 없었다.

그밖에 이번 연구의 단점으로는 비교적 적은 환자 숫자와 짧은 경과 관찰, 그리고 단일기관 내원한 환자를 대상으로 했다는 점 등이 있다. 이상에서 본 연구는 삼출성 ARMD에서 라니비주맵/애플리버셉트 보험급여 횟수 14회가 만료되어 베바시주맵으로 바꾸어야 했던 눈에서 임상양상을 조사하여 베바시주맵은 더 많은 주사 횟수에도 불구하고 허가약제에 비하여 부족한 기능적 결과를 얻었다. 2017년 11월 이후 보험급여 횟수 제한이 없어짐으로써 더 많은 환자들이 혜택을 누릴 수 있기를 기대한다.

REFERENCES

- 1) Augood C, Fletcher A, Bentham G, et al. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol* 2004; 11:117-29.
- 2) Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:564-72.
- 3) Park SJ, Lee JH, Woo SJ, et al. Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology* 2014;121:1756-65.
- 4) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31.
- 5) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- 6) Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
- 7) Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2010;363:1648-55.
- 8) Lanzetta P, Mitchell P, Wolf S, Veritti D. Different antivasculature endothelial growth factor treatments and regimens and their out-

- comes in neovascular age-related macular degeneration: a literature review. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1497-507.
- 9) Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
- 10) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 11) Ehlken C, Jungmann S, Böhringer D, et al. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)* 2014;28:538-45.
- 12) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114:2179-82.
- 13) Moisseiev E, Katz G, Moisseiev J, et al. Switching treatment for neovascular age-related macular degeneration from bevacizumab to ranibizumab: who is likely to benefit from the switch? *Retina* 2015;35:1323-30.
- 14) Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
- 15) 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. *Retina* 2006;26:859-70.
- 16) Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:726-33.
- 17) Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol* 2012;96:1-2.
- 18) Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2012;96:14-20.
- 19) Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.
- 20) Kim JH, Cho NC, Kim WJ. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Korean J Ophthalmol* 2015;56:1359-64.
- 21) Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol* 2014;98 Suppl 1:i22-7.
- 22) Moon DRC, Lee DK, Kim SH, et al. Aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy refractory to anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015;29:226-32.
- 23) Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, et al. Fellow eye comparisons for 7-year outcomes in ranibizumab-treated AMD subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmology* 2016;123:1269-77.
- 24) Aslankurt M, Aslan L, Aksoy A, et al. The results of switching between 2 anti-VEGF drugs, bevacizumab and ranibizumab, in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2013;23:553-7.

= 국문초록 =

나이관련황반변성 환자에서 라니비주맙, 애플리버셉트에서 베바시주맙으로 변경 후 임상 양상 변화

목적: 습성 황반변성 환자에서 라니비주맙 또는 애플리버셉트의 보험급여 횟수의 제한으로 인하여 베바시주맙으로 약제를 변경한 후 임상 양상의 변화를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 습성 나이관련황반변성으로 진단되어 라니비주맙이나 애플리버셉트로 6개월 이상 연속 치료를 받던 중 보험급여 횟수가 만료되어 베바시주맙으로 약제를 변경한 후 6개월 이상 유리체강내 주사술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 베바시주맙으로 약제를 변경한 시점을 중심으로 1년간 최대교정시력, 중심영역황반두께, 질병활성도의 유무 및 주사 횟수를 조사하였다.

결과: 총 40명(남성 26명, 여성 14명) 40안이 본 연구에 포함되었다. 평균 연령은 71.9세(56-89)였으며 전형적인 나이관련황반변성은 23안, 결절맥락막혈관병증은 15안, 그리고 망막혈관중성증식은 2안이었다. 6개월간 주사 횟수는 약제 전환 전 2.3 ± 0.7 회에서 전환 후 2.9 ± 1.0 회로 유의하게 증가하였다. 약제 전환 6개월 전과 전환 시점 사이의 logMAR 시력은 0.55 ± 0.34 에서 0.52 ± 0.27 로 유의한 변화가 없었으나($p=0.300$), 전환 후 6개월에 0.57 ± 0.34 로 유의하게 감소하였다($p=0.018$). 중심영역황반두께나 질병활성도는 유의한 차이가 없었다.

결론: 라니비주맙이나 애플리버셉트로 치료받던 습성 황반변성 환자에서 유사한 수준의 해부학적 상태를 얻기 위해서는 베바시주맙은 더 많은 주사를 필요로 하였으나 그럼에도 불구하고 시력은 감소하였다.

〈대한안과학회지 2019;60(1):40-46〉

이인호 / In Ho Lee

부산대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, School of
Medicine, Pusan National University

