

## 라니비주맙 치료에 반응이 제한적인 습성황반변성에서 3회 애플리버셉트 주입술의 효과

### Efficacy of Three Aflibercept Injections for Neovascular Age-related Macular Degeneration Showing Limited Response to Ranibizumab

김경민<sup>1</sup> · 김재휘<sup>1</sup> · 장영석<sup>2</sup> · 김종우<sup>1</sup> · 김철구<sup>1</sup> · 이동원<sup>1</sup>

Kyung Min Kim, MD<sup>1</sup>, Jae Hui Kim, MD<sup>1</sup>, Young Suk Chang, MD<sup>2</sup>, Jong Woo Kim, MD<sup>1</sup>,  
Chul Gu Kim, MD<sup>1</sup>, Dong Won Lee, MD<sup>1</sup>

건양대학교 의과대학 김안과병원 안과학교실<sup>1</sup>, 건양대학교 의과대학 안과학교실<sup>2</sup>

Department of Ophthalmology, Kim's Eye Hospital, Konyang University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine<sup>2</sup>, Daejeon, Korea

**Purpose:** To evaluate the efficacy of 3 bimonthly aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration (AMD) that showed limited response to 3 initial ranibizumab injections.

**Methods:** Three bimonthly aflibercept injections were performed for 21 eyes with neovascular AMD that was refractory to 3 monthly ranibizumab injections. Best-corrected visual acuity (BCVA) and central retinal thickness (CRT) were measured at diagnosis, 1 month after 3 ranibizumab injections, and 1 month after 3 aflibercept injections, and these values were compared.

**Results:** The mean logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) BCVA at diagnosis, after ranibizumab therapy, and after aflibercept therapy was  $0.62 \pm 0.29$ ,  $0.73 \pm 0.31$ , and  $0.65 \pm 0.28$ , respectively. The CRT at the aforementioned times was  $427.0 \pm 98.7 \mu\text{m}$ ,  $409.5 \pm 78.7 \mu\text{m}$ , and  $315.9 \pm 98.2 \mu\text{m}$ , respectively. When compared with the value measured after ranibizumab therapy, CRT was significantly decreased after aflibercept therapy ( $p < 0.001$ ), whereas there was no significant difference in BCVA ( $p = 0.092$ ) between the two times. Improved BCVA was noted in 8 eyes (38.1%) after aflibercept therapy and BCVA was unchanged in 11 eyes (52.4%). Decreased CRT was noted in 18 eyes (85.7%) after aflibercept therapy.

**Conclusions:** Three bimonthly aflibercept injections were found to be useful in terms of improving or maintaining visual acuity, as well as reducing retinal thickness in neovascular AMD that showed limited response to 3 initial ranibizumab injections.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(1):62-68

**Keywords:** Aflibercept, Age-related macular degeneration, Anti-vascular endothelial growth factor, Ranibizumab

습성황반변성은 치료하지 않는 경우 심각한 시력 손상을 유발할 수 있는 질환으로<sup>1</sup> 국내 연간 유병률은 40세 이상

성인 10,000명당 3명 정도인 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 유리체강내 라니비주맙(Lucentis<sup>®</sup>, Genentech, San Francisco, CA, USA) 주입술은 습성황반변성의 치료에 효과적인 방법이다.<sup>3-5</sup> 초기 임상 시험에서는 1개월 간격으로 1년간 라니비주맙 주입술을 시행한 결과 대부분의 안에서 시력의 유지 혹은 호전이 나타났다.<sup>3,4</sup> 그러나 비싼 약제비로 인해 보다 효율적으로 치료할 수 있는 방법에 대한 연구가 진행되었는데, Fung et al<sup>6</sup>은 진단 후 최초 치료로 3회 이상을 매달 주사하고 이후에는 재발하는 경우에만 주사하는 방법을 통

■ Received: 2016. 4. 28.      ■ Revised: 2016. 11. 22.

■ Accepted: 2016. 12. 29.

■ Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD

Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea

Tel: 82-2-2671-7665, Fax: 82-2-2671-6359

E-mail: kjh7997@daum.net

© 2017 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

해 주사 횟수를 줄이면서도 효과적인 치료가 가능하다고 보고하였다. 현재 매달 3회 연속 주사하는 방법은 습성황반변성에 대한 항혈관내피세포성장인자 치료의 최초 요법으로 널리 이용되고 있다.

보다 최근 개발된 약제인 애플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA)는 약제 효과의 지속 시간이 라니비주맙보다 더 긴 것으로 알려져 있는데, 초기 임상 시험 결과 2개월 간격 애플리버셉트 주입술은 1개월 간격 라니비주맙 주입술과 동등한 효과를 보였다.<sup>7</sup> 더 나아가 라니비주맙 혹은 베바시주맙 치료에 반응이 제한적이었던 환자들 중 일부는 애플리버셉트를 이용하여 효과적으로 치료할 수 있었으며,<sup>8-11</sup> 결절맥락막혈관병증의 치료에 있어서 결절 병변을 소실시키는 효과가 라니비주맙에 비해 보다 우수한 것으로 나타났다.<sup>12</sup>

국내에서는 습성황반변성으로 최초 진단된 환자를 대상으로 1개월 간격 3회 라니비주맙 주입술을 시행한 후 반응이 제한적인 경우 2개월 간격으로 3회 애플리버셉트 주입술을 추가로 시행하고 치료에 대한 반응을 재평가할 수 있다. 비록 기존의 여러 연구들이 라니비주맙 치료에 반응하지 않거나 반응이 제한적이었던 환자를 대상으로 애플리버셉트의 치료의 효과를 보고하였으나 위와 같은 기준에 따라 치료한 결과에 대해서는 아직 보고된 바 없다. 상기 치료 방법이 치료 초기에 6회라는 비교적 많은 횟수의 항혈관내피세포성장인자 주입술을 시행하는 적극적인 치료 방법이므로 그 결과에 대한 평가는 중요한 의미를 가질 것으로 생각된다.

이에 본 연구에서는 습성황반변성으로 진단된 후 1개월 간격으로 3회 라니비주맙 주입술을 시행 받았으나 치료에 대한 반응이 제한적으로 나타나 2개월 간격으로 3회 애플리버셉트 주입술을 추가로 시행 받은 환자들의 임상 결과를 알아보고자 한다.

## 대상과 방법

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 헬싱키 선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital-IRB, Seoul, South Korea). 2014년 1월부터 2016년 10월까지 습성황반변성으로 진단되어 최초 치료로 1개월 간격으로 3회 라니비주맙 주입술을 시행 받았으나 치료에 대한 반응이 제한적으로 나타나 교체 투여에 대한 보험 기준에 따라 추가적으로 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 안을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다.

처음 진단된 경우만을 연구에 포함하였으며, 이전에 습

성황반변성으로 치료 받은 병력이 있는 경우에는 제외하였다. 또한 황반중심에 지도모양 위축이나 원반형 반흔이 관찰되는 경우, 매체 혼탁이 심한 경우 및 유리체/망막 수술을 시행 받은 병력이 있는 경우 연구에서 제외하였다. 중심당뇨망막병증, 망막혈관폐쇄가 관찰된 경우, 황반원공이나 망막전막 등 황반미세구조와 시기능에 영향을 미칠 수 있는 기타 유리체망막 질환이 동반된 경우 역시 연구에서 제외하였다.

유리체강내 주입술은 외래 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 1.25% 혹은 5% povidone iodine을 시술할 눈에 점안하고 속눈썹을 포함하여 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 생리식염수로 충분히 세척한 뒤 각막 윤부에서 3.0 mm 혹은 3.5 mm 하측 사분면 혹은 상측 사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 라니비주맙(0.5 mg/0.05 mL) 혹은 애플리버셉트(2.0 mg/0.05 mL)를 주사하였다.

모든 환자들을 대상으로 진단 시, 3회 라니비주맙 주입술 1개월 후 및 3회 애플리버셉트 주입술 1개월 후에 최대교정시력을 측정하였으며, 세극등을 이용한 안저검사 및 빛간섭단층촬영을 시행하였다. 빛간섭단층촬영의 경우 중심와를 중심으로 한 수평 및 수직 촬영을 시행하였으며, 형광안저혈관조영술과 인도시아닌그린 혈관조영술의 경우 치료자의 판단에 따라 시행하였다.

중심망막두께는 빛간섭단층촬영 결과를 이용하여 중심와 위치에서 내경계막으로부터 브루크마까지의 거리를 수직으로 측정하였다. 빛간섭단층촬영 이미지를 바탕으로 망막하액, 망막내액 및 망막색소상피박리의 유무를 평가하였다. 인도시아닌그린 혈관조영술 결과를 분석하여 분지혈관망과 결절 모양 과형광 병변이 발견되는 경우 결절맥락막혈관병증으로 진단하였으며, 이러한 소견이 나타나지 않는 경우 전형적 습성황반변성으로 진단하였다.

진단 당시, 라니비주맙 치료 1개월 후 및 애플리버셉트 치료 1개월 후의 최대교정시력과 중심망막두께를 서로 비교하였다. 또한 각 시점에서 망막내액, 망막하액 및 망막색소상피박리의 빈도를 조사하였다.

주된 결과 분석은 2개월 간격으로 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 환자를 대상으로 하였으며, 추가적인 분석으로 교체 투여 후 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 환자와 1개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 환자의 시력과 중심망막두께를 서로 비교하였다.

통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 12.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 시력의 경우 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 값

으로 변환하여 분석하였다. Repeated measures analysis of variances 방법을 이용하여 서로 다른 시점에 측정된 값을 비교하였으며, 서로 다른 두 시점 사이의 비교는 Bonferroni method를 이용하였다. 서로 다른 두 군의 비교는 Mann-Whitney *U* test with Bonferroni method를 이용하였다. 0.05 미만의 *p*값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

## 결 과

전체 21안(21명)을 대상으로 분석을 시행하였는데, 이들 21안은 모두 최초 라니비주맙 주입술 이후 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 경우였다. 남자는 12명(57.1%), 여자는 9명(42.9%)이었으며, 평균 연령은  $67.6 \pm 6.7$ 세였다(Table 1). 인도시아닌그린 혈관조영술은 19안(90.5%)에서 시행하였으며, 검사 결과를 바탕으로 분류하였을 때, 전형적 습성황반변성은 7안(36.8%), 결절맥락막혈관 병증은 12안(63.2%)이었다. 모든 안에서 마지막 라니비주맙 주입술 후 2개월 이내에 첫 애플리버셉트 주입술이 시행되었다.

최초 진단 시, 3회 라니비주맙 주입술 후 1개월 및 3회 애플리버셉트 주입술 후 1개월에 측정된 평균 logMAR시력은 각각  $0.62 \pm 0.29$ ,  $0.73 \pm 0.31$  및  $0.65 \pm 0.28$ 이었다(Fig. 1A). 진단 당시와 비교하였을 때, 라니비주맙 주입술 후 시력은 유의하게 악화된 결과를 보였으나( $p=0.021$ ) 애플리버셉트 주입술 후( $p=1.000$ )의 시력은 유의한 차이가 없었다. 라니비주맙 주입술 후와 비교하였을 때 애플리버셉트 주입술 후의 시력은 유의한 차이가 없었다( $p=0.092$ ). 진단 시와 비교하였을 때, 라니비주맙 주입술 후 시력이 호전된 경우는 1안(4.8%)이었으며, 시력이 더 악화된 경우는

9안(42.9%)이었다(Fig. 1B). 나머지 11안(52.4%)의 경우 시력의 변화가 없었다. 라니비주맙 주입술 후와 비교하였을 때, 애플리버셉트 주입술 후 시력이 호전된 경우는 8안(38.1%)이었으며, 시력이 더 악화된 경우는 2안(9.5%)이었다(Fig. 1B). 나머지 11안(52.4%)의 경우 시력의 변화가 없었다.

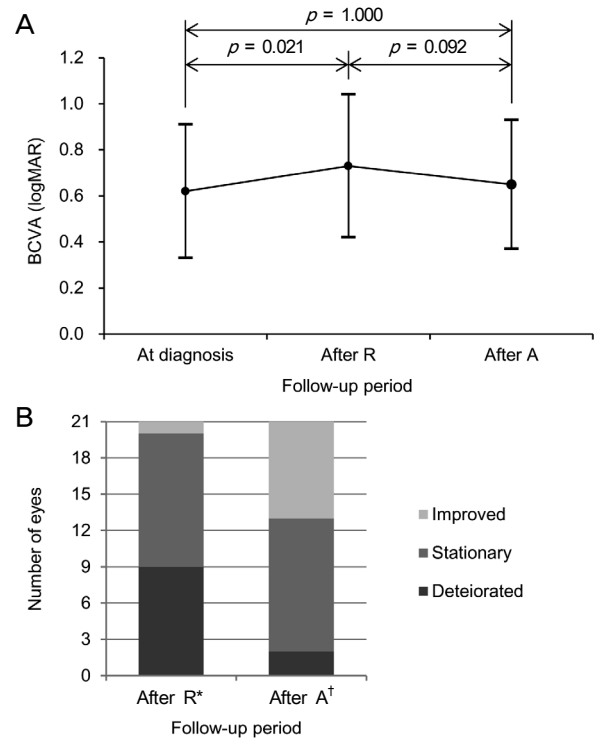
최초 진단 시, 3회 라니비주맙 주입술 후 1개월, 및 3회 애플리버셉트 주입술 후 1개월에 측정된 평균 중심망막두께는 각각  $427.0 \pm 98.7 \mu\text{m}$ ,  $409.5 \pm 78.7 \mu\text{m}$  및  $315.9 \pm 98.2 \mu\text{m}$ 였다(Fig. 2A). 진단 시와 비교하였을 때, 라니비주맙 주입술 후 측정된 중심망막두께는 차이가 없었으나( $p=0.832$ ) 애플리버셉트 주입술 후에는 유의하게 감소하였다( $p<0.001$ ). 라니비주맙 주입술 후와 비교하였을 때에도 애플리버셉트 주입술 후 유의한 중심망막두께의 감소가 나타났다( $p<0.001$ ). 진단 시와 비교하였을 때, 라니비주맙

**Table 1.** Baseline patient characteristics (n = 21)

Characteristics	Value
Age (years)	$67.6 \pm 6.7$
Sex (n, %)	
Men	12 (57.1)
Women	9 (42.9)
Diabetes mellitus	3 (14.3)
Hypertension (n, %)	14 (66.6)
Type of neovascular AMD (n, %)*	
Typical neovascular AMD	7 (36.8)
Polypoidal choroidal vasculopathy	12 (63.2)
Central foveal thickness ( $\mu\text{m}$ )	$427.0 \pm 98.7$
BCVA (logMAR)	$0.63 \pm 0.29$

Values are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise indicated. AMD = age-related macular degeneration; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution.

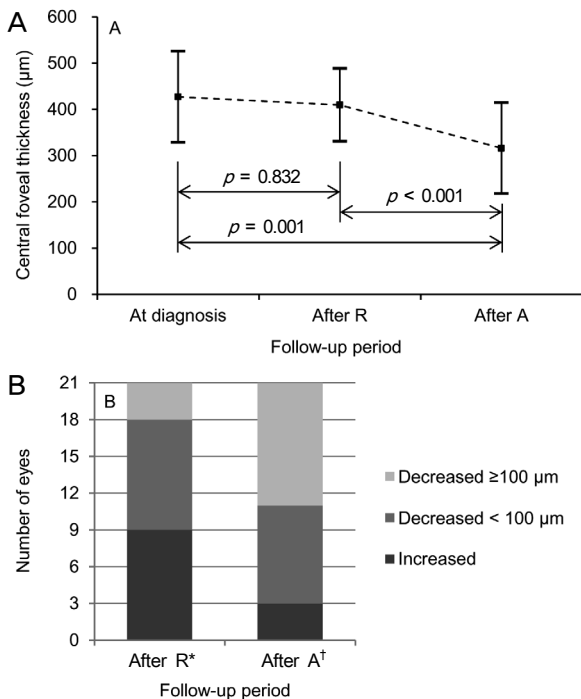
\*Data from 19 patients with available indocyanine green angiography result.



**Figure 1.** Changes in best-corrected visual acuity (BCVA) at diagnosis, 1 month after 3 monthly intravitreal ranibizumab injections (After R), and 1 month after 3 bimonthly intravitreal aflibercept injections (After A) (n = 21). (A) A line-plot showing mean  $\pm$  standard deviation values at each time point. Statistical analysis was performed using repeated-measures analysis of variances. (B) A bar-graphs showing distribution of eyes experienced different degrees of changes in visual acuity. \*Comparison of visual acuity between at diagnosis and after ranibizumab therapy; †Comparison of visual acuity between after ranibizumab therapy and after aflibercept therapy.

주입술 후 중심망막두께가 100  $\mu\text{m}$  이상 감소한 경우는 3안(14.3%), 100  $\mu\text{m}$  미만으로 감소한 경우는 9안(42.9%)이었으며, 중심망막두께가 증가한 경우는 9안(42.9%)이었다(Fig. 2B). 라니비주맙 주입술 후와 비교하였을 때, 애플리버셉트 주입술 후 중심망막두께가 100  $\mu\text{m}$  이상 감소한 경우는 10안(47.6%), 100  $\mu\text{m}$  미만으로 감소한 경우는 8안(38.1%)이었으며, 중심망막두께가 증가한 경우는 3안(14.3%)이었다(Fig. 2B).

중심와 부위의 망막내액, 망막하액 및 망막색소상피박리



**Figure 2.** Changes in central foveal thickness at diagnosis, 1 month after 3 monthly intravitreal ranibizumab injections (After R), and 1 month after 3 bimonthly intravitreal aflibercept injections (After A) (n = 21). (A) A line-plot showing mean  $\pm$  standard deviation values at each time point. Statistical analysis was performed using repeated-measures analysis of variances. (B) A bar-graphs showing distribution of eyes experienced different degrees of changes in central foveal thickness. \*Comparison of visual acuity between at diagnosis and after ranibizumab therapy; †Comparison of visual acuity between after ranibizumab therapy and after aflibercept therapy.

의 경우 진단 당시에는 각각 9안(42.9%), 19안(90.5%) 및 17안(80.9%)에서 관찰되었으며 라니비주맙 주입술 후에는 각각 7안(33.3%), 19안(90.5%), 및 17안(80.9%)에서 관찰되었다(Table 2). 애플리버셉트 주입술 후 망막내액이 완전히 소실된 경우는 3안, 망막하액이 완전히 소실된 경우는 11안이었으며, 망막색소상피박리가 완전히 소실된 경우는 5안이었다. 치료 기간 동안 안내염이나 망막박리는 나타나지 않았으며, 1안(4.8%)에서 애플리버셉트 주입술 도중 망막색소상피파열이 발생하였다.

애플리버셉트 교체 투여 후의 효과에 대해서는 치료자가 임의로 판단하였다. 전체 21안 중 13안(61.9%)의 경우 비록 라니비주맙 치료에는 제한적인 반응을 보였으나 애플리버셉트 치료 후 해부학적 혹은 기능적으로 호전이 나타난 것으로 판단되어(Fig. 3) 이후 애플리버셉트 약제를 이용하여 재치료를 시행하였다. 나머지 8안(38.1%)의 경우 라니비주맙 및 애플리버셉트 치료 모두에 반응이 제한적인 것으로 판단되어 이들 약제를 이용한 치료는 추가로 시행하지 않았다.

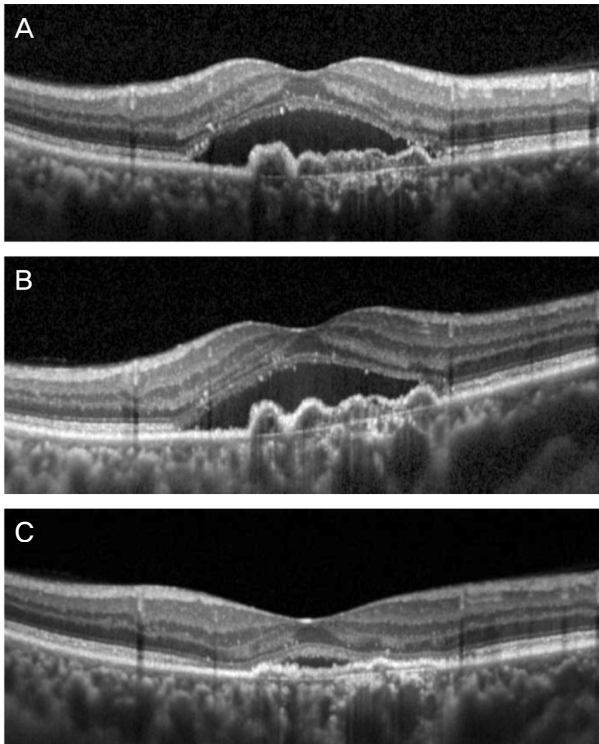
인도시아닌그린 혈관조영술은 19안에서 시행하였으며, 7안(36.8%)이 전형적 습성황반변성, 12안(63.2%)이 결절맥락막혈관병증으로 분류되었다. 전형적 습성황반변성에서 최초 진단 시, 3회 라니비주맙 주입술 후 1개월 및 3회 애플리버셉트 주입술 후 1개월에 측정된 평균 logMAR 시력은 각각  $0.57 \pm 0.27$ ,  $0.73 \pm 0.34$  및  $0.69 \pm 0.24$ 였으며, 평균 중심망막두께는 각각  $443.4 \pm 127.3$ ,  $434.3 \pm 97.9$ , 및  $375.0 \pm 132.7 \mu\text{m}$ 였다. 결절맥락막혈관병증의 경우 평균 logMAR 시력은 각각  $0.61 \pm 0.31$ ,  $0.72 \pm 0.31$  및  $0.63 \pm 0.33$ 이었으며, 평균 중심망막두께는 각각  $425.0 \pm 87.3$ ,  $406.3 \pm 66.7$  및  $290.3 \pm 66.5 \mu\text{m}$ 였다. 애플리버셉트 치료 후 호전이 나타난 것으로 판단된 안은 전형적 습성황반변성 7안 중 4안(57.1%), 결절맥락막혈관병증 12안 중 8안(66.7%)이었다.

최초 3회의 라니비주맙 주입술 후 1개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 안은 7안이었다. 최초 진단 시, 3회 라니비주맙 주입술 후 1개월, 및 3회 애플리버셉트 주입술 후 1개월에 측정된 평균 logMAR 시력은 각각  $0.85 \pm 0.32$ ,  $0.80 \pm 0.26$ , 및  $0.60 \pm 0.25$ 였으며, 평균 중심망막

**Table 2.** Incidence of intraretinal fluid, subretinal fluid, and pigment epithelial detachment at the fovea at diagnosis, after 3 monthly ranibizumab injections, and after 3 bimonthly aflibercept injections (n = 21)

Lesions	At diagnosis	After ranibizumab therapy	After aflibercept therapy
Intraretinal fluid	9 (42.9)	7 (33.3)	4 (19.0)
Subretinal fluid	19 (90.5)	19 (90.5)	8 (38.1)
Pigment epithelial detachment	17 (80.9)	17 (80.9)	12 (57.1)

Values are presented as n (%).



**Figure 3.** A representative case of neovascular age-related macular degeneration. Optical coherence tomography images taken at diagnosis (A), 1 month after 3 monthly intravitreal ranibizumab injections (B), and 1 month after 3 bimonthly intravitreal aflibercept injections (C). Subretinal fluid and pigment epithelial detachment did not respond to initial ranibizumab therapy. However, marked resolution of these pathologic lesions was noted after additional aflibercept therapy.

두께는 각각  $445.7 \pm 164.6$ ,  $418.5 \pm 90.9$  및  $344.3 \pm 74.6$   $\mu\text{m}$ 였다. 3회 라니비주맵 주입술 후 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술을 시행 받은 21안과 시력 결과를 비교하였을 때, 최초 진단 시( $p=0.624$ ), 3회 라니비주맵 주입술 후( $p=1.000$ ), 3회 애플리버셉트 주입술 후( $p=1.000$ ) 측정된 시력( $p=0.624$ ,  $p=1.000$ ,  $p=1.000$ ) 및 중심망막두께( $p=1.000$ ,  $p=1.000$ ,  $p=0.910$ )는 양군 간에 유의한 차이가 없었다.

## 고 찰

라니비주맵 혹은 베바시주맵 치료에 반응이 제한적인 습성황반변성의 일부는 애플리버셉트 치료 후 뚜렷한 해부학적 혹은 시력의 호전을 보이는 것으로 알려져 있다. Cho et al<sup>9</sup>은 지속적인 라니비주맵 혹은 베바시주맵 치료에도 불구하고 망막내액 혹은 망막하액이 완전히 흡수되지 않은 28안을 대상으로 애플리버셉트 주입술을 시행하였다. 그 결과 치료 후 1개월에 89%에서 해부학적 호전이 나타났으며, 18%에서는 망막내액/망막하액이 완전히 소실되었다. 6개

월 동안 평균 4.4회의 애플리버셉트 주입술이 시행되었으며, 6개월 동안 시력의 유의한 호전은 없었으나 중심망막두께는 평균 295  $\mu\text{m}$ 에서 274  $\mu\text{m}$ 로 유의하게 호전되었다.<sup>9</sup> Bakall et al<sup>8</sup>은 라니비주맵 혹은 베바시주맵 치료에 반응이 제한적이었던 36안을 대상으로 애플리버셉트 주입술을 시행하였는데, 1개월 간격으로 3회 주입술 후 50%에서 망막내액/망막하액의 감소가 관찰되었다. 평균 중심망막두께는 치료 전 358  $\mu\text{m}$ 에서 치료 후 1개월에 309  $\mu\text{m}$ , 치료 후 6개월에 298  $\mu\text{m}$ 로 유의하게 감소하였다. 전체적으로 유의한 시력 호전은 나타나지 않았으나 8안(22.9%)에서 Snellen 시력표 1-2줄의 시력 호전이 나타났다.<sup>8</sup>

국내 보고의 경우 Kim et al<sup>11</sup>은 라니비주맵 혹은 베바시주맵 치료에 반응이 제한적이었던 습성황반변성 21안을 대상으로 유리체강내 애플리버셉트 주입술을 시행한 1개월 결과를 보고하였다. 비록 1개월에 측정된 시력은 치료 전과 비교하여 유의한 차이가 없었으나 중심망막두께는 유의하게 감소되는 결과를 보였으며, 망막내액의 80%, 망막하액의 78.6%, 망막색소상피박리의 50%가 소실되는 경향이 나타나 애플리버셉트 주입술 후 뚜렷한 해부학적인 호전이 있음을 증명하였다. Moon et al<sup>10</sup>은 기존에 라니비주맵/베바시주맵 치료, 혹은 광역학치료를 시행 받은 32안을 대상으로 애플리버셉트 교체 투여를 시행하였다. 평균 5.5개월 동안 평균 4.3회의 애플리버셉트 주입술을 시행한 결과 logMAR 시력은 평균 0.58에서 0.55로 유의하게 호전되었고, 중심황반두께는 평균 404  $\mu\text{m}$ 에서 321  $\mu\text{m}$ 로 유의하게 저하되었다. 그러나 Kim et al<sup>11</sup>의 연구에서는 애플리버셉트 주입술이 시행되기 전 평균 7.4회의 항혈관내피세포성장인자 치료가 시행되었으며, Moon et al<sup>10</sup>의 연구에서 역시 평균 19.2회의 항혈관내피세포성장인자 치료 및 평균 3회의 광역학치료가 시행되어 첫 3회 라니비주맵 주입술에 반응이 제한적이었던 환자를 대상으로 한 3회 애플리버셉트 주입술의 효과만을 따로 평가하기는 어려웠다.

본 연구에서는 첫 3회 라니비주맵 주입술에 반응이 제한적이었던 환자를 대상으로 한 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술의 효과를 최초로 분석하였는데, 애플리버셉트 치료 후 전체의 86.7%에서 평균 약 93.6  $\mu\text{m}$ 의 중심망막두께 감소가 나타났다. 이러한 결과는 최초 3회의 라니비주맵 치료에 반응이 제한적인 경우에도 3회의 추가 애플리버셉트 주입술을 시행한다면 대부분의 안에서 해부학적 호전을 얻을 수 있다는 점을 시사한다. 비록 전체 안을 대상으로 한 분석에서는 애플리버셉트 주입술 후 유의한 시력 호전이 나타나지 않았으나 전체 21안 중 8안에서 시력이 호전되었으며, 11안에서 시력이 유지되어 대부분의 안에서 시력의 악화를 방지하는 효과가 있었다. 라니비주맵은 혈관

내피세포성장인자(vascular endothelial growth factor)-A를 억제하는 약제이다. 이에 반해 애플리버셉트는 혈관내피세포성장인자-A, B뿐 아니라 태반성장인자(placental growth factor)에 대한 억제 작용을 가진다. 또한 혈관내피세포성장인자-A에 대한 결합력 역시 라니비주맵에 비해 더 강한 것으로 알려져 있으며,<sup>13</sup> 효과 역시 더 오래 지속된다.<sup>14,15</sup> 본 연구에서 라니비주맵 치료에 반응이 제한적이었던 습성황반변성의 일부가 애플리버셉트 치료에 반응한 이유는 이와 같은 약제 간의 차이에 의한 것으로 판단된다.

습성황반변성 치료에 있어서 중요한 문제 중 하나는 치료 약제의 가격이 비싸다는 점이다. 또한 재발할 때마다 재치료하는 방법을 이용하는 경우, 재발을 빨리 발견하고 신속하게 치료를 받기 위해서는 환자가 자주 병원을 방문해야 하는 불편함이 있다. 그러나 최근 국외의 한 조사 결과에 따르면 결국 환자는 치료에 있어서 시력 결과를 가장 중요하게 생각한다는 것으로 나타났다.<sup>16</sup> 즉 시력을 호전시키거나 최소한 악화되지 않게 하기 위해서라면 치료에 따른 비용 및 자주 경과관찰해야 하는 부담을 기꺼이 감수할 수 있는 것이다.<sup>16</sup> 또한 습성황반변성은 실명을 유발할 수 있는 질환으로 많은 환자들에서 심각한 시력 저하가 발생하는 경우 사회경제적으로 큰 부담이 발생하게 된다.<sup>17,18</sup> 따라서 비싼 약제비를 감수하더라도 초기부터 적극적으로 치료하여 환자의 시력을 최대한 보전하는 것이 환자 본인뿐 아니라 사회경제적으로 오히려 더 도움이 되는 방법일 수 있다.

3회 라니비주맵 주입술 후 또다시 3회 애플리버셉트 주입술을 시행하는 방법의 경우 6회라는 비교적 많은 횟수의 주입술을 단기간에 시행하게 된다는 부담이 있다. 그러나 본 연구에 포함된 환자의 대부분에서 해부학적인 호전과 더불어 시력의 유지 혹은 호전이 나타났다는 결과를 고려하였을 때, 라니비주맵 치료에 제한적으로 반응하였던 습성황반변성을 초기에 보다 적극적으로 치료하여 시기능의 손상을 최소화할 수 있다는 점은 상기 치료 방법의 장점이 될 수 있을 것이다. 습성황반변성에 대한 치료가 지연되는 경우 비가역적인 손상이 발생하여 시력 예후를 악화시킬 수 있는 것으로 알려져 있는데,<sup>19,20</sup> 라니비주맵 치료에도 불구하고 지속적으로 망막내액 혹은 망막하액이 남아 있는 경우 망막의 손상이 누적되어 마치 치료가 지연되는 것과 같은 효과가 나타날 수 있을 것이다. 따라서 최초 3회의 라니비주맵 치료에 반응이 제한적인 경우, 애플리버셉트로 약제를 교체하고 충분한 추가 주입술을 시행하는 방법이 환자의 장기 예후를 호전시키는 데에 도움이 될 것으로 추측된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 의무 기록 분석 연구이다. 3회 라니비주맵 주입술 후 바로 애플

리버셉트로 약제를 교체한 경우만을 대상으로 연구를 시행하였기에 결과적으로 소수의 안만이 결과 분석에 포함되었다. 또한 단기간의 추적관찰 결과만을 분석하였으므로 본 연구의 결과는 환자의 장기 예후를 반영하지 못한다. 애플리버셉트 교체 투여 후의 효과를 판단하는 명확한 기준이 없었다는 점 또한 본 연구의 제한점이라 할 수 있다. 그러나 현행 보험제도 상 교체투여 후 효과 여부를 판정하는 기능적/해부학적 기준이 따로 정해져 있지 않고 치료자가 스스로 판단하여 애플리버셉트 재사용 여부를 결정할 수 있도록 허가하고 있으므로 본 연구는 실제 진료 환경을 반영한다고 할 수 있을 것이다. 마지막으로 본 연구에서는 최초 3회의 라니비주맵 주입술 후 검사 결과를 기준으로 약제에 대한 반응 여부를 평가하였다. 따라서 본 연구의 결과를 4회 이상의 라니비주맵 주입술에도 반응이 제한적이었던 경우에 적용하기는 어려울 것으로 생각된다.

요약하면 본 연구에서는 1개월 간격 3회 라니비주맵 주입술 후 치료에 대한 반응이 제한적이었던 환자들을 대상으로 한 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술의 단기 임상 결과를 분석하였다. 그 결과 대부분의 환자에서 해부학적인 호전과 함께 시력이 호전되거나 유지되었다. 이와 같은 결과는 애플리버셉트 주입술이 최초 라니비주맵 치료에 반응이 제한적인 환자들에 대한 유용한 치료 방법이라는 점을 시사한다. 향후 표준화된 치료 방식을 이용한 보다 장기적인 연구를 통해 라니비주맵 치료에 반응이 제한적인 환자들에게 3회 이상의 애플리버셉트 주입술을 연속적으로 시행하여 적극적으로 치료하는 방법이 장기 예후에 미치는 영향에 대한 평가가 필요할 것이다.

## REFERENCES

- 1) Bressler SB, Bressler NM, Fine SL, et al. Natural course of choroidal neovascular membranes within the foveal avascular zone in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1982;93:157-63.
- 2) Park SJ, Kwon KE, Choi NK, et al. Prevalence and incidence of exudative age-related macular degeneration in South Korea: a nationwide population-based study. *Ophthalmology* 2015;122:2063-70.e1.
- 3) 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.
- 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) Kang S, Cho WK, Roh YJ. The efficacy of ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2009;50:725-30.
- 6) Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular dege-

- neration. Am J Ophthalmol 2007;143:566-83.
- 7) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology 2012;119:2537-48.
  - 8) Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. Am J Ophthalmol 2013;156:15-22.e1.
  - 9) Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. Br J Ophthalmol 2013;97:1032-5.
  - 10) Moon da RC, 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.
  - 11) Kim JH, Cho NC, Kim WJ. Intravitreal aflibercept for neovascular age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. J Korean Ophthalmol Soc 2015;56:1359-64.
  - 12) Cho HJ, Kim KM, Kim HS, et al. Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 2016;165:1-6.
  - 13) Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. Angiogenesis 2012;15:171-85.
  - 14) Niwa Y, Kakinoki M, Sawada T, et al. Ranibizumab and aflibercept: intraocular pharmacokinetics and their effects on aqueous VEGF level in vitrectomized and nonvitrectomized macaque eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:6501-5.
  - 15) Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap. Br J Ophthalmol 2008;92:667-8.
  - 16) Mueller S, Agostini H, Ehlken C, et al. Patient preferences in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a discrete choice experiment. Ophthalmology 2016;123:876-83.
  - 17) Cruess AF, Zlateva G, Xu X, et al. Economic burden of bilateral neovascular age-related macular degeneration: multi-country observational study. Pharmacoeconomics 2008;26:57-73.
  - 18) Ruiz-Moreno JM, Coco RM, Garcia-Arumi J, et al. Burden of illness of bilateral neovascular age-related macular degeneration in Spain. Curr Med Res Opin 2008;24:2103-11.
  - 19) Oliver-Fernandez A, Bakal J, Segal S, et al. Progression of visual loss and time between initial assessment and treatment of wet age-related macular degeneration. Can J Ophthalmol 2005;40:313-9.
  - 20) Rauch R, Weingessel B, Maca SM, Vecsei-Marlovits PV. Time to first treatment: the significance of early treatment of exudative age-related macular degeneration. Retina 2012;32:1260-4.

## = 국문초록 =

# 라니비주맙 치료에 반응이 제한적인 습성황반변성에서 3회 애플리버셉트 주입술의 효과

**목적:** 최초 3회 라니비주맙 주입술에 반응이 제한적인 습성황반변성을 대상으로 한 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술의 임상 결과를 알아보고자 한다.

**대상과 방법:** 습성황반변성으로 진단된 후 1개월 간격으로 3회 라니비주맙 주입술을 시행 받았으나 반응이 없어 2개월 간격으로 3회 애플리버셉트 주입술을 추가로 시행 받은 21명의 환자를 대상으로 후향적 의무기록 분석을 시행하였다. 진단 시, 라니비주맙 치료 후 1개월 및 애플리버셉트 치료 후 1개월에 측정된 시력과 중심망막두께를 서로 비교하였다.

**결과:** 최초 진단 시, 라니비주맙 치료 후, 및 애플리버셉트 치료 후 측정된 평균 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 시력은 각각  $0.62 \pm 0.29$ ,  $0.73 \pm 0.31$  및  $0.65 \pm 0.28$ 이었으며, 중심망막두께는 각각  $427.0 \pm 98.7 \mu\text{m}$ ,  $409.5 \pm 78.7 \mu\text{m}$  및  $315.9 \pm 98.2 \mu\text{m}$ 였다. 라니비주맙 주입술 후와 비교하였을 때 애플리버셉트 주입술 후 유의한 중심망막두께의 감소가 나타났으나 ( $p < 0.001$ ) 시력은 차이가 없었다( $p = 0.092$ ). 애플리버셉트 주입술 후 시력이 호전된 경우는 8안(38.1%)이었으며, 11안(52.4%)의 경우 시력의 변화가 없었다. 애플리버셉트 주입술 후 18안(85.7%)에서 중심망막두께가 감소하였다.

**결론:** 최초 3회 라니비주맙 주입술에 반응이 제한적인 환자를 대상으로 한 2개월 간격 3회 애플리버셉트 주입술은 시력을 유지시키거나 호전시키고 망막 두께를 감소시키는 데 유용한 치료 방법으로 생각된다.

(대한안과학회지 2017;58(1):62-68)