처음 진단된 습성 나이관련황반변성에서 라니비주맙 치료 및 연장 방법의 1년 결과: 후향적 연구

One-year Outcomes of a Treat-and-extend of Ranibizumab for Naive Exudative Age-related Macular Degeneration: Retrospective Analysis

최영제¹ · 유웅선^{1,2} · 조용운¹ · 최유진¹ · 정인영^{1,2}

Young-Je Choi, MD¹, Woong-Sun Yoo, MD^{1,2}, Yong-Wun Cho, MD¹, Yu-Jin Choi, MD¹,
In Young Chung, MD, PhD^{1,2}

경상국립대학교 의과대학 경상국립대학교병원 안과학교실¹, 경상국립대학교 건강과학연구원²

Department of Ophthalmology, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University College of Medicine¹, Jinju, Korea
Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University², Jinju, Korea

Purpose: This study investigated the 1-year outcomes of a treat-and-extend regimen of ranibizumab for exudative age-related macular degeneration and examined the clinical results when drug treatment was changed within the same period.

Methods: This retrospective analysis included 32 eyes first diagnosed with wet age-related macular degeneration and treated for more than 1 year with a treat-and-extend regimen of ranibizumab, as well as 24 eyes treated by changing from ranibizumab to aflibercept within the same period. The injection number, maximum injection interval, change in central retinal thickness, and best-corrected visual acuity were assessed in all eyes.

Results: In 32 eyes that received a treat-and-extend regimen of ranibizumab, the mean best-corrected visual acuity improved from 59.46 ± 15.13 to 68.00 ± 12.48 at 12 months ($p < 0.0001$). The mean central retinal thickness decreased from $409 \pm 141 \mu\text{m}$ to $273 \pm 89 \mu\text{m}$ at 12 months ($p < 0.0001$). The average number of injections per year was 7.2 ± 0.85 . One complication related to the 12 months of injections was a tear in the retinal pigment epithelium; no systemic complications were observed. Of 24 eyes that underwent a change in medication, the rate of maintenance or improvement in initial visual acuity was 83% (10 eyes). The central retinal thickness was initially $371.58 \pm 109.96 \mu\text{m}$, but improved to $290.33 \pm 58.66 \mu\text{m}$ in 12 eyes that received three injections of aflibercept.

Conclusions: At 1 year, good outcomes were obtained using treat-and-extend ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. When the treatment was changed to aflibercept within the same period, vision was often maintained and short-term anatomical improvement was evident.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(7):939-947

Keywords: Exudative age-related macular degeneration, Ranibizumab, Treat-and-extend regimen

■ Received: 2021. 1. 18.

■ Revised: 2021. 3. 20.

■ Accepted: 2021. 6. 21.

■ Address reprint requests to In Young Chung, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Gyeongsang National
University Hospital, #79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea
Tel: 82-55-750-8171, Fax: 82-55-758-4158
E-mail: inyoung@gnu.ac.kr

* This study was announced by oral presentation at the 125th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2021.

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

전 세계적으로 노년인구에서 나이관련황반변성은 회복 불가능한 실명의 주요 원인으로 부상하고 있다. 나이관련 황반변성은 선진국에서 가장 흔한 실명의 원인이며, 전 세계적으로 세 번째로 흔한 실명의 원인이다.¹ 습성 나이관련 황반변성의 치료에는 레이저, photo dynamic therapy 등이 있었고, 시력예후는 항혈관내피성장인자 도입 후 크게 향상되었다.^{2,3} 치료 방법 중 매달 항혈관내피성장인자 유리체

내 주사가 습성 나이관련황반변성 치료에 가장 효과적임은 이미 밝혀진 사실이다.²⁻⁵ 그러나 사회 경제적 비용과 매번 병원을 방문해야 하는 불편함으로 인하여 주사와 방문 회수를 줄이면서 매달 주사하는 방법과 비슷하게 시력을 유지시킬 수 있는 방법에 대한 연구들이 진행되었다.

대표적으로 매달마다 경과 관찰하면서 재발이 발생하면 주사를 시행하는 방법(*pro re nata*, PRN)이 주사 회수를 줄이면서 시력개선을 유지할 수 있음이 보고되었다.⁶ 하지만 매달 경과 관찰을 못 할 경우 시력개선의 유지가 어렵다는 사실도 보고되었다.⁷⁻¹⁰

매달 방문해야 하는 불편을 해소함과 동시에 주사 회수도 줄이면서 시력개선을 유지하기 위해 치료 및 연장 방법(*treat and extend regimen*, TER)이 제시되었다. 여러 연구 결과 치료 및 연장 방법이 매달 주사하는 것과 비슷한 시력개선을 얻을 수 있으며, 총 방문 회수 및 비용을 줄일 수 있다고 보고하였다.¹¹ 대단위 전향적 연구를 통해 이미 TER의 장점이 많이 알려져 있기에 본 연구자들은 실제 의료환경에서 황반변성으로 첫 진단받은 환자에서 라니비주맙으로 TER의 원칙하 주사 치료를 시작하고 1년 이상 경과 관찰 가능하였던 환자를 후향적으로 조사하였다.

치료 과거력이 없는 한국인 습성 나이관련황반변성 치료에 라니비주맙 치료 및 연장 방법의 1년 동안 효과를 분석해 보았고, 추가로 같은 기간 내 애플리버셉트 치료로 교체한 경우의 치료 효과도 분석하였다.

대상과 방법

본 연구는 단일기관에서 시행된 후향적 연구로 헬싱키선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Gyeongsang National University

Hospital-IRB 승인 번호: 2020-12-017). 2017년 11월부터 2019년 11월까지 처음 습성 나이관련황반변성으로 진단되어 유리체강내 라니비주맙주입술로 치료를 시작한 147안을 후향적으로 분석하여 12개월 미만 경과 관찰이 가능하였던 48안, 초기 교정시력이 20/200 미만인 10안, 섬모체평면부 유리체절제술 병력을 가진 4안, 경과 관찰 도중 백내장수술을 시행한 1안, TER 방법으로 치료하지 못한 28안을 제외하고 TER로 치료한 30명 32안과 치료 시작 1년 내에 라니비주맙에 효과가 없다는 연구자의 임상적인 판단으로 애플리버셉트 치료로 교체한 24안을 대상으로 분석을 시행하였다(Fig. 1).

연구에 포함된 환자는 50세 이상의 삼출성 나이관련황반변성으로 진단되고 진단 당시 최대교정시력 0.1 이상, 형광안저혈관조영 및 인도시아닌그린혈관조영에서 황반하 신생혈관과 누출이 관찰되는 경우, 빛간섭단층촬영에서 망막하액과 망막내액이 관찰되고 1년 이상 관찰 가능하였던 환자들을 대상으로 하였다. 증식당뇨망막병증, 혈관폐쇄망막병증이 동반된 경우, 염증성 질환이나 심한 매체혼탁이 있는 경우, 시력에 영향을 줄 수 있는 기타 다른 유리체망막병증이 있는 경우, 유리체절제술 과거력이 있는 경우, 레이저 치료 병력이 있는 경우, 1년 이상 경과 관찰을 하지 못한 경우는 연구에서 제외하였다.

모든 환자는 진단 시 최대교정시력검사, 세극등현미경검사, 안저검사 및 안저사진촬영, 안압측정, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(Heidelberg Spectralis; Heidelberg Engineering INC., Dossenheim, Germany), Confocal scanning laser ophthalmoscope (Heidelberg Retina Angiograph-2; Heidelberg Engineering Inc.)을 이용한 형광안저혈관조영 및 인도시아닌그린혈관조영을 시행하였다. 최대교정시력검사, 안저사진촬영, 빛간섭단층촬영은 경과 관찰 때마다 시행하였다.

Figure 1. Flowchart of the inclusion of study-eyes. nAMD = neovascular age-related macular degeneration; V/A = visual acuity; f/u = follow up; TER = treat and extend regimen.

유리체내 주사는 수술실에서 시행되었다. 시술 전 0.5% proparacaine (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, TX, USA)을 점안한 뒤 5% povidone iodine을 시술할 눈 주위를 닦았다. 개검기를 끼우고 5% povidone iodine으로 충분히 안구 표면을 소독한 뒤, 생리식염수로 세척하고 각막 윤부 3.0 mm 혹은 3.5 mm 떨어진 하측 사분면 혹은 상측 사분면에 30게이지 일회용 바늘을 이용하여 라니비주맙(0.5 mg/0.05 mL) 또는 애플리버셉트(2.0 mg/0.05 mL)를 주사하였다.

TER로 치료한 환자들은 최초 유리체내 주사는 1개월 간격으로 3회(4개월 이내) 시행되었으며, 빛간섭단층촬영에서 마른 황반부(dry macula) 상태가 될 때까지 매달 주사를 지속하였다. 마른 황반부는 망막하액, 망막내액이 빛간섭단층촬영에서 관찰되지 않으면서, 안저사진에서 출혈이 관찰되지 않은 상태로 정의하였다. 망막내액, 망막하액이 없는 색소상피분리(pigment epithelial detachment)는 병변에 활동성이 있다고 추정하지 않았다. 마른 황반부 상태가 되면 주사 간격을 2주씩 늘리는 것을 원칙으로 하였으며 환자 사정상 1주 간격은 여유를 두어 최소 1주, 최대 3주 간격을 허용하였다. 주사 간격은 최대 12주까지로 하였다. 황반부에 망막내액, 망막하액이 새로 생긴다거나, 새로운 출혈이 발생하면 악화 소견으로 보고 주사 간격을 2주씩 감소시키는 것을 원칙으로 하고, 이것 또한 1주 간격의 여유는 허용하였다. 주사 최소 간격은 4주로 하였다.

Snellen 방식으로 측정된 최대교정시력은 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 글자수로 변환하여 분석하였다. 중심망막두께는 빛간섭단층촬영기에 내장된 소프트웨어를 통해 추출하였다. TER로 치료한 환자들의 최대교정시력과 중심망막두께는 처음 진단 시, 3개월, 6개월, 12개월 때 측정된 값을 분석하였다. 12개월에 처음과 비교했을 때 3줄 이상 시력상승을 보인 비율과 시력을 소실한 비율을 조사하였다. 12개월 동안 주사한 횟수와 주사 간격, 재발 빈도를 각각 조사하였다. 환자가 3, 6, 12개월에 방문하지 못한 경우 그 시기와 가장 가까운 경과 관찰 결과를 분석에 사용하였다. 주사와 관련된 합병증 발생 여부도 조사하였다.

위의 분석과 분리하여 1년 이내 라니비주맙에 효과가 제한적이라고 담당 의사가 판단하여 주사제를 애플리버셉트로 교체한 경우 최초 진단 시, 마지막 라니비주맙 주사 후 1달 뒤, 애플리버셉트로 변경하여 2달 간격으로 3회 치료 후 2달 뒤 최대교정시력과 중심망막두께를 비교해 보았다.

모든 통계 분석은 SPSS software v.18.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. Repeated measures analysis of variances 방법을 이용하여 서로 다른 시점에 측정된 값을 비교하였으며, 서로 다른 두 시점 사이의 비교는

Bonferroni method를 이용하였다. 로지스틱 회귀분석을 통해 나이, 성별, 초기 최대교정시력, 초기 망막두께, 인공수정체안 상태, 3개월 때 마른황반 상태가 질병의 재발과 관련 있는지 분석하였다. *p*-value는 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의하다고 평가하였으며, 모든 검정은 양측검정을 시행하였다.

결 과

Baseline clinical characteristics

30명 환자의 32안은 17명(56.6%)이 남성, 13명(43.4%)이 여성이었다. 환자 나이는 평균 71.19 ± 8.1 세였으며 최소 58세부터 86세까지 분포하였다. 인공수정체 상태인 안구가 6안이었다(Table 1). 32안 중 3안(9%)이 결절맥락막혈관병증이었으며, 3안(9%)이 망막혈관종증식으로 진단되었다.

Visual acuity outcomes

초기 최대교정시력 평균은 59.46 ± 15.13 글자(35-85)였고 3개월 때는 64.78 ± 14.46 글자(35-85, $p < 0.001$), 12개월 때는 68.00 ± 12.48 글자(35-85, $p < 0.001$)였다(Fig. 2). 12개월 때, 초기 최대교정시력보다 평균 8.5글자 상승이 관찰되었다. 12개월 때, 32안 중 최대교정시력이 3줄 이상 시력상승이 있었던 눈은 11안(34.3%)이었으며, 시력이 떨어진 눈은 4안(12.5%)이었고, 나머지 14안(53%)은 시력이 유지되거나 2줄 이하의 시력 상승을 보였다(Table 2).

Central macular thickness and dry macular rate

초기 중심망막두께는 $409 \pm 141 \mu\text{m}$ (188-702)였고, 3개월 때 $273 \pm 89 \mu\text{m}$ (193-679, $p < 0.001$), 12개월 측정 시 $273 \pm 89 \mu\text{m}$ (180-663, $p < 0.001$)로 감소하였다(Fig. 2). 26안

Table 1. Patient's demographics and baseline characteristics treated with a treat-and-extend regimen of intravitreal ranibizumab injections

Characteristic	Value
Number of patients (eyes)	30 (32)
Mean age in years at diagnosis	71.19 ± 8.1 (58-86)
Sex (male:female)	17:13
Number of pseudophakic eyes at baseline	6
Eye (right:left)	19:13
Mean ETDRS BCVA at diagnosis	59.47 ± 15.13 (35-85)
Mean CRT at diagnosis (μm)	409 ± 141 (188-702)

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

ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; BCVA = best corrected visual acuity; CRT = central retinal thickness.

(81.3%)이 3개월 후 마른 황반부가 되었고, 6개월 때 25안 (78.1%), 12개월 때 24안(75%)이 마른 황반부 상태로 측정 되었다. 12개월 때 8안(25%)이 황반부가 마른 상태를 보이지 않았다(Table 2).

Figure 2. Changes in the (A) mean visual acuity and (B) central subfield macular thickness from baseline to 12 months, with the treat-and-extend regimen using intravitreal ranibizumab injections for the treatment of wet age-related macular degeneration. ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. **p*-value < 0.05.

Table 2. Changes in visual acuity and subretinal fluid of patients with wet age-related macular degeneration treated with a treat-and-extend regimen of intravitreal ranibizumab injections

	Baseline	3 months	6 months	12 months
BCVA				
ETDRS	59.46 ± 15.13	64.78 ± 14.46	65.68 ± 13.67	68.00 ± 12.48
Median (Snellen)	20/100	20/50	20/40	20/40
Loss from Baseline BCVA		4 (12.5)	5 (15.6)	4 (12.5)
Change in ETDRS BCVA		5.31 ± 9.72	6.21 ± 9.14	8.53 ± 9.93
Change from baseline BCVA				
Increase of ≥3 lines		6 (18.7)	9 (28.1)	11 (34.3)
Increase of 1-2 lines		11 (34.3)	7 (21.8)	10 (31.2)
Change of <1 line		11 (34.3)	11 (34.3)	7 (21.8)
Decrease of 1-2 lines		4 (12.5)	5 (15.6)	4 (12.5)
BCVA distribution in Snellen				
≥20/40		16 (50.0)	16 (50.0)	17 (53.1)
20/40-20/200		16 (50.0)	16 (50.0)	15 (46.9)
Completely dry		26 (81.3)	25 (78.1)	24 (75)

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Mean number of injections and injection interval

1년 동안 평균 7.2 ± 0.85 회 주사를 시행하였다. 12개월 때 주사 간격이 6주인 경우가 3안(9%), 8주는 4안(12%), 10주는 10안(31%), 12주는 15안(47%)이었다(Fig. 3). 6주간격 3안 모두 12개월 때 관찰 시 모두 마른 황반부 상태로 측정되었다. 3회 로딩 후 15안(47%)은 재발을 보이지 않았다. 8안(25%) 1회, 4안(12.5%) 2회, 4안(12.5%) 3회, 1안(3.1%) 4회 재발을 보였다. 12개월 때 관찰 시 병변의 활동성이 있었던 8안(25%)은 이전에 마른 황반부 상태를 관찰할 수 있었다. 로지스틱 회귀분석을 통해 재발과 관련된 위험 인자가 있는지 분석하였으나 통계적으로 유의한 인자는 관찰되지 않았다.

Figure 3. Distribution of the treatment interval per eye treated with a treat-and-extend regimen of intravitreal ranibizumab injections at 12 months.

Analysis based on PCV and RAP features

결절맥락막혈관병증인 3안을 분석해 보면, 최대교정시력이 초기 46.66 ± 14.40 글자에서 12개월에 65.00 ± 5.00 글자로 상승하였다. 1년째 모두 주사 간격을 12주까지 늘릴 수 있었고, 3개월째 66%, 6개월 때 100%, 12개월 때 66%가 마른 황반부를 보였다.

망막혈관중증식인 3안을 분석해 보면, 최대교정시력이 초기 75.00 ± 8.88 글자, 12개월에 71.66 ± 2.88 글자로 시력 상승은 관찰되지 않았다. 1년째 주사 간격은 6주 1안(33.3%), 8주 2안(66.6%)이었다. 3개월 때 2안, 6개월 때 1안, 12개월 때 3안 모두 마른 황반부가 되었다.

Complication

주사와 관련된 합병증은 망막색소상피 찢겨짐이 1건 관찰되었으며, 뇌경색이나 다른 혈전색전으로 인한 합병증은 관찰 기간 동안 발생하지 않았다.

Efficacy of aflibercept exchanged from ranibizumab

1년 이내 라니비주맙에서 애플리버셉트로 주사를 변경한 눈은 24안이었다. 남자는 13명 14안(70%), 여자는 7명 7안(30%)이었다. 평균 연령은 70.66 ± 1.76 세였다. 결절맥락막혈관병증이 10안(41.6%)이었고 망막혈관중증식은 없었다. 애플리버셉트로 주사를 변경하기 전 라니비주맙 주사 회수는 3회 이하 11안, 4회 3안, 5회 3안, 6회 3안, 8회 4안이었다. 주사제를 변경한 안구 중 2달 간격으로 애플리버셉트를 3회 이상 사용한 12안을 대상으로 진단 시, 라니비주맙 마지막 주사 1달 후, 애플리버셉트를 3회 주사 2달 뒤에 각각

Figure 4. Changes in the mean visual acuity and central subfield macular thickness at initial, 1 month after discontinuation of ranibizumab, and 2 months after 3 bimonthly injections of aflibercept. CMT = central macular thickness; BCVA = best corrected visual acuity; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. * p -value < 0.05.

측정한 최대교정시력, 중심망막두께를 분석해보았다.

최초 진단 시, 라니비주맙 마지막 주입술 후 1개월 및 3회 애플리버셉트 주입술 이후 2개월 측정된 평균 시력은 각각 65.66 ± 11.98 , 60.75 ± 13.42 및 65.16 ± 14.03 이었다. 각 시점 간 평균 비교에서 통계적으로 유의한 시력 변화는 관찰되지 않았지만 최초 진단 시보다 3안(25%)에서 시력호전을 보였으며, 시력이 유지된 경우가 7안(58%)으로 총 10안(83%)에서 시력을 보존할 수 있었다(Fig. 4).

최초 진단 시, 라니비주맙 마지막 주입술 후 1개월 및 3회 애플리버셉트 주입술 후 2개월에 측정된 평균 중심망막두께는 각각 371.58 ± 109.96 , 400.58 ± 65.19 및 290.33 ± 58.66 이었다. 각 시점 간 비교에서는 라니비주맙 주사 한 달 후와 애플리버셉트 2개월 뒤 호전이 통계적으로 유의하였다($p=0.02$) (Fig. 4).

고 찰

습성 나이관련황반변성은 만성적인 경과로 장기적인 치료가 필수적이다. 이전 연구에서 알 수 있듯 매달 주사를 시행하는 것이 가장 좋은 결과를 가져오는 것은 분명하지만,^{2,12} 그에 따른 사회 경제적 부담이 있다. 이러한 부담을 경감하면서 치료 효과를 유지시키는 방법을 찾으려는 연구가 진행 중이다. 주사 간격을 고정하여 주사 회수를 줄이는 방법이 시도되었으나 효과적이진 못하였으며,¹²⁻¹⁴ 매달마다 경과 관찰을 하면서 주사 회수를 줄이는 PRN 방법이 매달 주사와 비견할 만한 결과를 가져왔으나 철저한 optical coherence tomography 평가와 매달 지속해야 하는 경과 관찰이 되지 않을 경우 예후가 좋지 못했다.^{6,10} 또한, 병변 재발의 long-term effect에 대한 이해가 아직 부족한 실정이다.

Muether et al¹⁵은 습성 나이관련황반변성에서 라니비주맙 치료 후 전방 내 항혈관내피성장인자 억제 기간이 최대 3년간 현저한 일관성을 보인다고 보고하였다. 그러나 개인마다 다른 항혈관내피성장인자 억제 시간을 나타냄을 보고하여, 습성 나이관련황반변성 관리에서 최대 허용 주사 투여 간격을 달리 유지할 수 있는 근거를 제공하였다.

TER의 가장 큰 장점은 PRN에 비해서 방문 및 재발 회수가 적으면서 매달 주사 방법과 비슷한 시력개선을 가져올 수 있는 점이다. 또한 치료에 대한 환자 반응에 따라 주사 간격을 조정할 수 있다. 이러한 측면에서, Mantel et al¹⁶는 재치료에 대한 예측이 가능해질 뿐 아니라, 개별화된 치료 계획은 질병의 활성을 억제하면서 주사 및 방문 회수를 최소화할 수 있다 보고하였다.

본 연구에서, 12개월 동안 습성 나이관련황반변성을 치료하면서 평균 7.2회의 루센티스 주사를 시행하였으며, 3줄 이상의 시력상실을 보인 환자가 없었고, 대부분의 환자에서 시력을 보존할 수 있었다. 12개월간 평균 ETDRS 8.5글자의 시력상승을 보였다. 중심망막두께는 초기 3회 주사 후 감소된 두께를 12개월간 유지할 수 있었다.

본 연구에서 시행한 TER로 치료한 주사 회수는 다른 연구들에 비해 약간 더 적었다(평균 주사회수, 8.0-10.1).^{3,10,17,18} 이는 후향적 연구로 담당의사의 판단에 따라 라니비주맙에 효과가 없어 애플리버셉트로 변경한 환자는 제외되었고 주사 간격을 최대 3주까지 허용한 것이 결과에 영향을 미쳤으리라 생각된다.

본 연구의 TER로 치료한 환자의 시력개선 결과는 이전 매달 주사한 minimally classic/occult trial of the anti-VEGF antibody ranibizumab in the treatment of neovascular AMD (MARINA)² (11.3 ETDRS letter), anti-VEGF antibody for the treatment of predominantly classic choroidal neovascularization in AMD (ANCHOR)³ (7.2 ETDRS letter)와 큰 차이가 없었으며, 또한 15글자 이상의 시력개선을 보인 환자들은 본 연구에서는 34.3%로 매달 주사한 MARINA² (33%), ANCHOR³ (41%), the comparisons of age-related macular degeneration treatments trials (CATT)¹⁰ (34.2%), PRN으로 주사한 CATT (24.9%), TER로 주사한 Gupta et al¹⁹ (32%), Chen et al²⁰ (35.4%)과 비등하였다.

이전 TER 후향적 연구들과 비교하면 1년 경과 관찰 시 Vardarinos et al²¹은 8.3글자 상승, Gupta et al¹⁹은 12.2글자 상승, Chen et al²⁰ 8.4글자 상승을 보였으며, 전향적인 연구들에서는 the treat-and-extend protocol in patients with wet

Table 3. Comparison of visual outcomes, number of treatments, and number of visits in TER studies

	TREX-AMD ¹⁸ (n = 40)	LUCAS ¹¹ (n = 218)	Vardarinos et al. ²¹ (n = 56)	Gupta et al. ¹⁹ (n = 92)	Chen et al. ²⁰ (n = 79)	Our study (n = 32)
Vision gain (letter)	10.5	8.2	8.3	12.2	8.4	8.5
Maintained >15 letters vision gain (%)	N/A	26.7	N/A	32	35.4	34.3
Total injections needed per year	10.1	8	7.7	8	8.6	7.2
Total visits needed per year	10.1	8	7.7	8	8.6	8.2

TER = treat-and-extend regimen; TREX-AMD = the treat-and-extend protocol in patients with wet age-related macular degeneration; LUCAS = Lucentis compared to avastin study; N/A = not applicable.

age-related macular degeneration (TRES-AMD)¹⁸ 연구에서 10.5글자 상승, Lucentis compared to avastin study (LUCAS)¹¹ 연구에서는 8.2글자 상승을 보여 본 연구와 비슷한 결과를 보였다. 이러한 결과들은 TER 방법은 지속 가능하며, 매달 주사, PRN주사 대비 방문 회수와 치료 회수를 줄이면서 비슷한 시력개선을 유지시킬 수 있는 방법임을 보여준다 (Table 3).

본 연구에서 TER로 치료한 환자의 46.9% 환자에서 3회 주사 후 재발을 보이지 않았으며, 2회 이하의 재발을 보인 경우는 84.4%에 달했으며, 1년에 평균 방문 회수는 8.2회였다. 그러나 이 결과는 라니비주맵에 효과가 없어 애플리버셉트로 변경한 경우를 제외한 표본임을 감안하여 해석할 필요가 있다. 단일 제제를 사용하는 TER은 주사에 효과를 보이지 않은 환자들에게는 추천되지 않으며, 주사의 교체 등 다른 치료 방법이 필요하리라 사료된다.

TER은 필요하지 않은 주사를 시행할 수 있어 과도한 치료의 가능성을 가지고 있다. 본 연구에서도 46.9% 환자에서 재발을 보이지 않았고, 12주까지 주사 간격을 늘릴 수 있었다. 이러한 환자들에게는 초기 3회 주사 후 주사가 필요하지 않았을 수도 있다. 그러나 재발의 위험인자가 밝혀진 바 없으며, 재발 여부를 미리 알 방법이 없으므로 TER로 주사하는 것이 이성적인 판단일 것으로 생각된다.

본 연구에서 라니비주맵에서 애플리버셉트로 변경한 환자들 중 41.6% (10안)가 결절맥락막혈관병증으로 진단되었다. TER로 치료한 환자와 약제를 변경한 환자 전체 중에서 결절맥락막혈관병증으로 진단된 환자의 비율은 23.2% (13안)로 나타났으며, 이는 국내 나이관련황반변성에서 결절맥락막혈관병증의 비율이 24.6-31.7%로 보고되고 있는 것과 비슷한 수치임을 확인할 수 있었다.²²⁻²⁴ 또한 라니비주맵에서 애플리버셉트로 주사 변경이 결절맥락막혈관병증 환자에게 더 많은 경향이 있음을 관찰할 수 있었고, 이는 결절 병변의 소실에 애플리버셉트가 라니비주맵에 비하여 더 우수하다는 결과가 담당의사에게 영향을 주었을 거라 생각된다.²⁵

라니비주맵에서 애플리버셉트로 변경한 경우에 대한 연구들은 대부분 후향적인 연구라는 특성이 있었다. 대부분의 연구에서 약제 변경이 광학단층촬영에서 망막두께 감소가 통계적으로 유의하게 감소함을 보고하고 있으며, 시력 호전에 있어서는 효과가 있다는 논문과 그렇지 않고 해부학적 호전만 있다는 의견이 분분하며, 오랫동안 추적 관찰하면(12개월 이상) 통계적으로 의미 있는 호전이 제한된다는 보고들도 있다.²⁶

본 연구에서 단기간의 주사제 변경의 효과를 분석한 결과 초기 시력과 애플리버셉트 2개월 간격으로 3회 주사 후

2개월 뒤의 시력 비교에서 유의미한 호전을 보이지 않았으나, 83%에서 시력을 보존할 수 있었으며, 해부학적으로는 초기 두께보다 애플리버셉트 3회 주사 후 두께가 감소하였으나 유의미한 차이는 없었고, 라니비주맵 마지막 주사 후와 애플리버셉트 주사 3회 후 비교에서 유의한 호전이 있었음을 알 수 있었다. 라니비주맵 주사 3회 후 애플리버셉트로 변경하여 3회 주사한 결과를 비교하여 보고한 국내 논문에서도 전체 안을 대상으로 한 분석에서는 주사 변경 후 유의한 시력호전이 나타나지 않았으나 90%에서 시력을 보존할 수 있었고 해부학적으로는 유의미한 호전을 보고하였다.²⁷

본 연구의 주요한 한계점은 후향적인 연구 방법, 단일 기관 연구, 대조군과 비교 그룹이 없는 점, 표본 수가 적은 점이다. 특히 후향적 연구로서 표본 선택의 편향성이 존재할 거라 생각된다. 부가적으로 본 연구에서 라니비주맵에서 애플리버셉트로 주사제를 변경한 경우에 대해 단기간의 결과를 분석하였으나 표본이 적고, 변경 전 주사 회수가 다양하며, 장기간의 예후를 보여주지 못한 제한점이 있다. 이러한 한계점에도 불구하고, 실제 임상 현장에서 처음으로 치료를 시작한 습성 나이관련황반변성의 치료에 라니비주맵 TER 주사로 1년 동안 치료할 수 있었던 환자들의 특성과 효과를 분석하고, 치료 도중 약제를 변경한 환자들의 특성, 단기간의 치료 효과를 분석한 보고로서 본 연구의 의의가 있다.

결론적으로, 실제 임상에서 1년 동안 처음으로 진단된 습성 나이관련황반변성에서 라니비주맵으로 치료를 시작한 환자들 중 TER로 치료할 수 있었던 눈은 상당한 시력개선을 보이면서, 방문 회수와 주사 회수를 감소시킬 수 있다는 사실을 확인할 수 있었다. 또한 1년 이내 상당한 비율이 애플리버셉트로 변경될 수 있다는 것과 변경 후 단기간 관찰 결과 해부학적 호전 및 시력보전의 효과가 있음을 알 수 있었다. 그리고 상당히 많은 환자에서 장기간 추적 관찰을 하지 못한다는 점과 처음에는 TER 치료를 계획하였으나 그렇게 하지 못한 사람들 또한 많은 비율을 차지함을 알 수 있었다. 추후 TER로 치료를 계획하였으나 그렇게 하지 못한 환자들의 원인과 특성 및 치료 결과에 대한 연구가 필요하리라 생각된다. 또한 TER에 대한 효능과 주사제 변경의 효과를 분석하는 데 전향적이고, head-to-head, 큰 표본을 통한 비교 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004;82: 844-51.

- 2) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-31.
- 3) Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.e5.
- 4) Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014;121:193-201.
- 5) Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 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 degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-83.
- 7) Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1731-9.
- 8) Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118:663-71.
- 9) Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013;120:1046-56.
- 10) Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) 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.
- 11) Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015;122:146-52.
- 12) Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010;150: 315-24.e1.
- 13) Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011;118:831-9.
- 14) Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-48.
- 15) Muether PS, Hermann MM, Dröge K, et al. Long-term stability of vascular endothelial growth factor suppression time under ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013;156:989-93.e2.
- 16) Mantel I, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:697-704.
- 17) Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, et al. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina* 2014;34:1531-8.
- 18) Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology* 2015;122:2514-22.
- 19) Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010; 117:2134-40.
- 20) Chen YN, Powell AM, Mao A, Sheidow TG. Retrospective review of lucentis "treat and extend" patterns and outcomes in age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36:272-8.
- 21) Vardarinos A, Gupta N, Janjua R, et al. 24-month clinical outcomes of a treat-and-extend regimen with ranibizumab for wet age-related macular degeneration in a real life setting. *BMC Ophthalmol* 2017; 17:58.
- 22) Yang H, Jeon HM, Kim SW, et al. Short-term efficacy of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2015;56:1728-35.
- 23) Park KH, Song SJ, Lee WK, et al. The results of nation-wide registry of age-related macular degeneration in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:516-23.
- 24) Lee IH, Lee JJ, Kwon HJ, et al. Clinical changes after switching from ranibizumab/aflibercept to bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60: 40-6.
- 25) Cho HJ, Kim KM, Kim HS, et al. Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2016;165:1-6.
- 26) Mantel I, Gillies MC, Souied EH. Switching between ranibizumab and aflibercept for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2018;63:638-45.
- 27) Kim KM, Kim JH, Chang YS, et al. Efficacy of three aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration showing limited response of ranibizumab. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017; 58:62-8.

= 국문초록 =

처음 진단된 습성 나이관련황반변성에서 라니비주맙 치료 및 연장 방법의 1년 결과: 후향적 연구

목적: 습성 나이관련황반변성에서 라니비주맙 치료 및 연장 방법의 1년 결과와 같은 기간 내 약제를 변경하여 치료한 경우 임상결과를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 습성 나이관련황반변성으로 처음 진단되고 라니비주맙 치료 및 연장 방법으로 1년 이상 치료한 32안과 같은 기간 내에 약제를 변경하여 치료한 24안을 대상으로 주사 횟수, 중심망막두께 변화, 최대교정시력 변화를 후향적으로 분석하였다.

결과: 라니비주맙 치료 및 연장 방법으로 치료한 32안은 초기 최대교정시력은 평균 59.46 ± 15.13 글자에서 12개월에 68.00 ± 12.48 글자로 향상되었다. 초기 중심망막두께는 평균 $409 \pm 141 \mu\text{m}$ 였고, 12개월에 $273 \pm 89 \mu\text{m}$ 로 감소하였다. 1년간 평균 주사 횟수는 7.2 ± 0.85 회였다. 12개월간 주사와 관련된 합병증은 망막색소상피 찢겨짐이 1건 관찰되었으며, 전신적인 합병증은 관찰되지 않았다. 약제를 변경한 24안 중 애플리버셉트 3회 주사를 시행한 12안에서 초기 시력이 호전되거나 보존할 수 있었던 비율은 83% (10안)였으며, 중심망막두께는 초기 371.58 ± 109.96 에서 290.33 ± 58.66 으로 호전을 보였다.

결론: 1년간의 관찰에서 습성 나이관련황반변성에서 라니비주맙 치료 및 연장 방법은 효과적이고, 애플리버셉트로 변경한 경우 단기 간의 결과 시력을 유지하는 경우가 많고, 해부학적 호전을 보일 수 있음을 알 수 있었다.

〈대한안과학회지 2021;62(7):939-947〉

최영제 / Young-Je Choi

경상국립대학교 의과대학 경상국립대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Gyeongsang National University Hospital,
Gyeongsang National University College of Medicine