습성 나이관련황반변성에서 애플리버셉트로 교체투여 후 추적 관찰 중 나타나는 제한적 치료 반응

Limited Treatment Response during Follow-up after Switching to Aflibercept in Neovascular Age-related Macular Degeneration

최곤수 · 김종우 · 김철구 · 김재휘

Gon Soo Choe, MD, Jong Woo Kim, MD, Chul Gu Kim, MD, Jae Hui Kim, MD

김안과병원

Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the limited response to aflibercept after switching to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration (AMD).

Methods: This retrospective study included 70 eyes with neovascular AMD that were initially treated with ranibizumab and then switched to aflibercept. The incidence and timing of the limited response to aflibercept were identified and visual outcome was compared between eyes with and without limited response. In addition, factors predictive of limited response were analyzed.

Results: A limited response to aflibercept was noted in approximately 1/5 of the patients who underwent switching to aflibercept in neovascular AMD. Switching to aflibercept was performed at a mean of 16.2 ± 12.7 months after diagnosis. During the mean 34.7 months of follow-up after switching, limited response was noted in 15 eyes (21.4%) at a mean of 22.0 ± 13.9 months after switching. The degree of reduction in visual acuity was mean logMAR 0.34 ± 0.41 in eyes with limited response and mean 0.06 ± 0.20 in eyes without ($p = 0.002$). In addition, the duration between the diagnosis and the switching was shorter ($p = 0.012$), and the number of ranibizumab injections before switching was lower ($p = 0.016$) in eyes with limited response than in eyes without.

Conclusions: Patients who showed limited response to aflibercept after switching to aflibercept showed a worse visual outcome. The probability of having a limited response is higher when the switching is performed earlier.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(9):1218-1226

Keywords: Aflibercept, Age-related macular degeneration, Limited response, Switching, Tachyphylaxis

항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor) 치료는 습성 나이관련황반변성에 효과적인 치료 방법으로 항혈관내피성장인자 치료의 본격적인 도입과 함께 습

성 나이관련황반변성으로 심한 시력저하를 경험하는 환자들이 크게 줄어드는 경향을 보였다.¹

라니비주맵(ranibizumab)은 2006년 미식품의약국(Food and Drug Administration)의 허가를 받아 도입된 이후 현재 까지 가장 널리 이용되고 있는 항혈관내피성장인자 약제 중 하나이다.^{2,3} 습성 나이관련황반변성 환자의 시력을 호전, 유지시키는 데에 효과적인 것으로 알려져 있으나 일부 환자에서는 치료 효과에 제한이 있으며,⁴ 24개월간 장기 투여하는 경우 약 2%에서는 효과가 감소하는 것으로 보고되었다.⁵

애플리버셉트(aflibercept)는 2011년 미 식품의약국의 허

■ Received: 2021. 2. 23. ■ Revised: 2021. 4. 2.

■ Accepted: 2021. 8. 24.

■ 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

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

© 2021 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.

가를 받아 도입된 약제로 라니비주맵과의 비교 임상시험에서 2개월에 1회 주사하여도 라니비주맵을 매달 주사하는 것과 비슷한 효과를 얻을 수 있는 것으로 나타났다.⁶ 또한 라니비주맵 치료에 효과가 제한적이었던 환자들의 일부에서는 애플리버셉트에 반응을 보여,^{7,9} 이러한 환자들에서 라니비주맵을 대체할 수 있는 약제로 자리잡게 되었다.¹⁰ 그러나 애플리버셉트 역시 그 효과가 제한적인 경우가 있는데,^{11,12} 그 비율은 약 5.2%로 보고되었다.¹¹ 또한 초기에 반응이 좋았던 환자들 중 일부에서는 시간의 경과에 따라 점점 효과가 감소하는 경향이 있는 것으로 알려졌는데,^{13,14} Hara et al¹³은 그 비율을 약 8.9%로 보고하였다.

국내의 경우 라니비주맵으로 치료하였으나 치료 반응이 제한적인 경우 애플리버셉트로 교체투여가 가능한 상태이며, 실제 진료 환경에서 적지 않은 환자들에 애플리버셉트로의 교체투여를 시행 받고 있다.¹⁵ 라니비주맵과 애플리버셉트의 사용량 변화를 분석한 Cho et al¹⁶의 연구에 따르면 2014년에는 29,792회의 라니비주맵의 주사가 시행되었으며, 7,992회의 애플리버셉트 주사가 시행되었으나 2016년에는 라니비주맵 27,786회, 애플리버셉트 35,329회로 애플리버셉트의 사용량이 더 많아진 결과를 보였다. Cho et al¹⁶은 라니비주맵이나 베바시주맵의 치료에 반응하지 않는 습성 나이관련황반변성에서 애플리버셉트가 대안으로 각광 받은 것이 이러한 사용량 증가의 한 원인이 되었을 것으로 추측하였다.

그러나 애플리버셉트로 교체투여를 시행 받은 후 장기간 치료를 시행 받는 환자들에서 약제에 제한적인 반응이 나타나는 경우 애플리버셉트를 대체할 만한 마땅한 약제가 없어 향후 치료 방침의 결정에 곤란을 겪을 수 있다. 이러한 상황에 대한 정보는 임상적으로 유용할 수 있으나 아직 관련 연구가 부족한 실정이다. 특히 국내의 경우 2개월 이내에 애플리버셉트를 재투여하는 경우 건강보험 급여를 적용할 수 없는데, 이와 같은 특수한 상황을 반영할 수 있는 연구 결과가 필요하다.

이에 본 연구에서는 습성 나이관련황반변성으로 진단된 후 라니비주맵 치료를 시행 받다 치료 반응에 제한이 있어 애플리버셉트로 교체투여를 시행한 환자들의 임상결과를 분석하여 애플리버셉트 약제에 제한적인 반응이 나타나는 빈도와 시기를 확인하고자 한다. 추가적으로 제한적 반응이 나타난 환자들의 시력 결과를 알아보고, 제한적 반응의 발생을 예측할 수 있는 인자를 확인하고자 한다.

대상과 방법

본 후향적 연구는 단일 기관에서 헬싱키선언에 입각하여

시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(승인 번호: Kim's Eye Hospital IRB, #2021-02-001). 2015년 1월부터 2017년 6월까지 습성 나이관련황반변성으로 최초 진단된 환자들 중 진단 직후에는 라니비주맵 주사를 시행 받다 치료에 대한 효과가 충분하지 않아 애플리버셉트로 교체투여한 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 다음과 같은 경우 연구에서 제외하였다: 1) 교체투여 직후 애플리버셉트에도 효과가 충분하지 않아 베바시주맵(bevacizumab) 약제를 이용하여 치료한 경우, 2) 12개월 미만의 추적 관찰 기간, 3) 인도사이아닌그린 혈관조영술을 시행 받지 않은 경우, 4) 애플리버셉트 치료 도중 급여 기준을 만족시키지 못하여 베바시주맵으로 치료하였거나 치료를 중단한 경우, 5) 도중에 6개월 이상 추적 관찰이 단절된 경우, 6) 이전에 유리체망막수술을 시행 받은 병력이 있거나 습성 나이관련황반변성 치료 중 유리체망막수술을 시행 받은 경우. 양안 모두 기준을 만족시키는 경우 먼저 진단된 안이 연구에 포함되었다. 혈관신생의 종류는 인도사이아닌그린 혈관조영술 결과를 바탕으로 확인하였다. 분지혈관망과 결절모양 과형광 병변이 발견되는 경우 결절맥락막혈관병증으로 진단하였으며,¹⁷ 이러한 소견이 나타나지 않는 전형적 습성 나이관련황반변성으로 진단하였다.

연구에 포함된 모든 환자들은 진단 직후 1개월 간격 3회 라니비주맵 주사(Lucentis®, Genentech, South San Francisco, CA, USA)를 시행 받았으며, 이후 경과 관찰 기간 동안 치료에 대한 반응이 충분하지 않다고 판단된 경우 애플리버셉트(Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA)로의 교체투여를 시행 받았다. 본 연구에서 라니비주맵에서 애플리버셉트로 교체투여하는 명확한 기준은 따로 확립되어 있지 않았으며, 교체투여는 의사의 판단에 따라 시행되었다. 일반적으로 4-7주 간격 2-3회 라니비주맵 주사에도 불구하고 망막내액이나 망막하액이 충분히 소실되지 않는 경우 애플리버셉트로의 교체투여를 시행하였다. 국내 허가 사항에 따라 주사 사이의 최소 기간은 라니비주맵의 경우 1개월, 애플리버셉트의 경우 2개월이었다. 추적 관찰 중 급여를 이용한 치료가 어려울 것으로 판단되는 상황에서는 베바시주맵(Avastin®, Genentech, South San Francisco, CA, USA) 주사가 시행되었다. 2개월 간격으로 2회 연속 애플리버셉트 투여 후 2개월 시점에 검진하였을 때, 망막내액이나 망막하액이 지속되면서 중심망막두께가 300 μm 이하로 감소하지 않는 경우 애플리버셉트 치료에 대한 반응이 제한적인 것으로 판단하였으며, 추적 관찰 기간 중 이러한 소견이 발생하였던 환자를 제한적 치료 반응군에 포함하였다. 나머지 환자들은 치료 반응군에 포함하였다.

모든 환자를 대상으로 아래와 같은 정보를 수집하였다:

나이, 성별, 당뇨, 고혈압, 혈관신생의 종류, 라니비주맵/에플리버셉트/메바시주맵 주사 횟수, 라니비주맵에서 애플리버셉트로 교체투여 시기 및 교체투여까지의 라니비주맵 주사 횟수, 추적 관찰 기간, 애플리버셉트에 제한적 치료 반응 발생 여부 및 확인된 시점, 제한적 치료 반응이 확인된 시점에서 빛간섭단층촬영상의 망막내액/망막하액 유무, 제한적 치료 반응 발생 이후의 치료 방식, 최종 추적 관찰 시 빛간섭단층촬영상의 망막내액/망막하액 유무. 시력의 경우 최초 애플리버셉트 교체투여 시점 및 최종 추적 관찰 시의 값을 확인하였다. 추가적으로 전체 안을 맥락막두께가 300 μm 이상이면서 맥락막 혈관의 확장과 이에 따른 맥락막모세혈관층의 소실 등 pachychoroid의 특징적 소견¹⁸이 나타나는 안과 그렇지 않은 안으로 구분하였다.

빛간섭단층촬영은 Spectralis™ (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) 혹은 RS 3000™ (Nidek Co., Ltd., Tokyo, Japan) 기기를 이용하여, 중심와를 중심으로 한 가로/세로 cross-hair scan을 시행하였다. 중심망막두께는 cross-hair scan 이미지 중 가로 이미지를 이용하여 중심와 위치에서 내경계막으로부터 부르크막(Bruch's membrane)까지의 수직 거리로 측정하였다.

제한적 치료 반응의 발생 여부를 예측할 수 있는 인자를 확인하기 위해 제한적 치료 반응군과 치료 반응군 사이에 다음과 같은 인자들을 서로 비교하였다: 나이, 성별, 당뇨, 고혈압, 수정체 상태, 혈관신생의 종류, pachychoroid 특성 유무, 진단 시부터 애플리버셉트로 교체투여 시점까지의 기간 및 라니비주맵 주사 횟수, 최초 교체투여 시의 시력. 추가적으로 양 군 사이의 시력 결과 차이를 확인하기 위해

전체 추적 관찰 기간, 애플리버셉트로 교체투여 시점부터 최종 추적 관찰 시까지의 기간 및 시력의 변화 정도를 비교하였다.

의무기록을 분석하여 습성 나이관련황반변성을 확인하고 인도사이아닌그린 혈관조영술 및 빛간섭단층촬영 이미지를 분석하는 작업은 한 명의 숙련된 검사자(J.H.K.)가 시행하였다. 애플리버셉트에 대한 제한적 반응이 나타난 경우 후속 치료로는 애플리버셉트 주사를 계속 진행하거나 다른 항혈관내피성장인자 약제로 교체투여 혹은 혼용하였다. 일부에서는 환자와 상의한 후 추가 치료 없이 경과 관찰한 경우도 있었다. 이러한 치료 방침의 결정에 있어서 확립된 기준은 없었으며, 의사의 판단에 따라 결정하였다.

통계 분석에는 SPSS 프로그램(SPSS ver. 12.0 for Windows; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 시력은 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 값을 이용하여 분석하였다. 서로 다른 두 군 사이의 비교에는 Mann-Whitney U test, chi-square test, 및 Fisher's exact test를 이용하였다. 서로 다른 두 시점 사이의 비교에는 Wilcoxon signed-ranks test를 이용하였다. 0.05 미만의 p 값을 통계적으로 유의한 값으로 정의하였다.

결 과

전체 70안(70명)을 대상으로 연구를 시행하였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the included patients (n = 70)

Characteristic	Value
Age (years)	65.9 $\pm$ 8.4
Sex (male:female)	48 (68.6):22 (31.4)
Diabetes mellitus	12 (17.1)
Hypertension	35 (50.0)
Lens status	
Phakia	51 (72.9)
Pseudophakia	19 (27.1)
Type of neovascularization	
Typical neovascular AMD	19 (27.1)
PCV	51 (72.9)
Presence of pachychoroid feature	34 (48.6)
Duration between diagnosis and switching to aflibercept (months)	16.2 $\pm$ 12.7
Number of ranibizumab injection before switching to aflibercept	6.0 $\pm$ 2.8

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%). AMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy.

Figure 1. Kaplan-Meier graph showing cumulative proportion of patients with limited response to aflibercept. Note that the proportion gradually increases with time, rather than intensive increase in the proportion at a specific time point.

환자의 평균 연령은 65.9 ± 8.4 세였으며, 평균 추적 관찰 기간은 50.9 ± 13.5 개월이었다. 라니비주맙에서 애플리버셉

트로의 교체투여는 진단 후 평균 16.2 ± 12.7 개월 시점에 시행되었는데, 교체투여 전까지 평균 6.0 ± 2.8 회의 라니비

Table 2. Changes in fluid status and visual acuity in patients included in the limited responsive group

When the limited response was first noted		At final follow-up		Follow-up period after the limited response
Fluid status	BCVA*	Fluid status	BCVA*	
SRF	0.2	Fluid resolved	0.2	59
SRF	0.8	Fluid resolved	0.8	6
SRF	0.2	Fluid resolved	0.04	42
SRF	0.4	SRF	0.2	30
SRF	0.5	SRF	0.5	3
SRF	0.7	SRF	0.2	27
SRF	0.6	SRF	0.4	17
SRF	0.8	SRF	0.8	42
SRF	0.7	SRF	0.3	20
SRF	0.4	SRF	0.3	11
SRF	0.6	IRF	0.1	20
SRF	0.4	IRF	0.02	29
SRF	0.7	SRF and IRF	0.4	30
SRF and IRF	0.3	IRF	0.3	42
SRF and IRF	0.3	SRF and IRF	0.2	57

BCVA = best-corrected visual acuity; SRF = subretinal fluid; IRF = intraretinal fluid.

*BCVAs were presented as decimal values.

Figure 2. Optical coherence tomography images showing clinical course of a patient experienced limited response to aflibercept. The images were taken at diagnosis (central retinal thickness = $568 \mu\text{m}$) (A), after 3 loading injections of ranibizumab ($277 \mu\text{m}$) (B), when the first aflibercept injection was performed ($315 \mu\text{m}$) (C), after 4th injection of aflibercept ($432 \mu\text{m}$) (D), after 2 additional bimonthly aflibercept injections ($441 \mu\text{m}$) (E), and at the final follow-up ($529 \mu\text{m}$) (F). The best-corrected visual acuity was deteriorated from 0.6 when the switching was performed (C) to 0.2 at the final follow-up (F).

주맵 주사가 시행되었다.

추적 관찰 기간 동안 15안(21.4%)에서 애플리버셉트 교체투여 후 평균 22.0 ± 13.9 개월에 애플리버셉트 약제에 대한 제한적인 치료 반응이 나타났다(Fig. 1). 상기 15안에서 제한적 치료 반응이 나타나기 전까지 평균 7.2 ± 3.3 회의 애플리버셉트 주사가 시행되었다. 제한적 반응이 확인된 당시의 빛간섭단층촬영에서 13안의 경우 망막하액만 관찰되었으며, 2안의 경우 망막하액과 망막내액이 같이 관찰되었다.

제한적 반응 확인 후 29.0 ± 17.0 개월을 추가로 추적 관찰하였는데, 상기 기간 동안 평균 0.1 ± 0.3 회의 라니비주맵 주사, 5.8 ± 4.4 회의 애플리버셉트 주사, 1.6 ± 2.3 회의

베바시주맵 주사가 시행되었다. 10안에서는 제한적 반응에도 불구하고 애플리버셉트 약제만을 이용하여 지속적으로 치료하였으며, 4안에서는 애플리버셉트로 치료하면서 베바시주맵 약제를 혼용하였다. 1안에서는 애플리버셉트로 추가 치료하다 라니비주맵으로 다시 교체투여하였다. 최종적으로 13안에서는 최종 추적 관찰 시까지 적극적인 주사 치료를 지속하였으며, 2안에서는 치료 중 환자와 상의하여 추가 주사 없이 경과 관찰하였다. 최종 추적 관찰 시 시행한 빛간섭단층촬영에서 망막하액만 관찰된 경우는 7안, 망막내액만 관찰된 경우는 3안이었으며, 2안에서는 망막하액과 망막내액이 함께 관찰되었다. 나머지 3안의 경우 망막하액과 망막내액이 완전히 소실된 소견을 보였다. 최대교정시

Table 3. Comparison of characteristics between treatment responsive group and limited responsive group

Characteristic	Limited responsive group (n = 15)	Treatment responsive group (n = 55)	p-value
Age (years)	64.8 ± 8.1	66.5 ± 8.4	0.468*
Sex (male:female)	11 (73.3):4 (26.7)	37 (67.3):18 (32.7)	0.761†
Diabetes mellitus	2 (13.3)	10 (18.2)	1.000†
Hypertension	5 (33.3)	30 (54.5)	0.145*
Lens status			0.744†
Phakia	12 (80.0)	39 (70.9)	
Pseudophakia	3 (20.0)	16 (29.1)	
Type of neovascularization			0.744†
Typical neovascular AMD	3 (20.0)	16 (29.1)	
PCV	12 (80.0)	39 (70.9)	
Presence of pachychoroid feature	7 (46.7)	27 (49.1)	0.868*
Duration between diagnosis and switching to aflibercept (months)	10.5 ± 8.8	18.5 ± 14.5	0.012*
Number of ranibizumab injection before switching to aflibercept	4.9 ± 1.6	6.3 ± 3.0	0.016*
BCVA when the switching was first performed (logMAR)	0.26 ± 0.19	0.37 ± 0.27	0.157*

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

AMD = age-related macular degeneration; PCV = polypoidal choroidal vasculopathy; BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

*Statistical analysis with Mann-Whitney U test; †statistical analysis with Fisher's exact test; ‡statistical analysis with chi-square test.

Table 4. Comparison of follow-up period and visual acuity between treatment responsive group and limited responsive group

Characteristic	Limited responsive group (n = 15)	Treatment responsive group (n = 55)	p-value*
Entire follow-up period (months)	52.2 ± 11.9	50.6 ± 13.9	0.606
Follow-up period after switching to aflibercept (months)	41.7 ± 13.4	33.1 ± 16.7	0.034
Deterioration in BCVA between the switching and the final follow-up	0.34 ± 0.41	0.06 ± 0.20	0.002
Degree of change in BCVA			
$\geq$ logMAR 0.2 improvement	0	3 (5.5)	
Stable	5 (33.3)	42 (46.4)	
$\geq$ logMAR 0.2 deterioration	10 (66.7)	10 (18.2)	

Values are presented as mean $\pm$ standard deviation or number (%).

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of minimal angle of resolution.

*Statistical analysis with Mann-Whitney U test.

력은 애플리버셉트로 교체투여 시 평균 0.34 ± 0.20 에서 최종 추적 관찰 시 평균 0.65 ± 0.44 로 유의하게 악화되었다 ($p < 0.001$). Table 2는 제한적 치료 반응이 나타난 15안의 시력경과 및 망막하액/망막내액의 변화를 보여준다. Fig. 2는 제한적 치료 반응이 나타난 증례를 보여준다.

제한적 치료 반응군과 치료 반응군을 서로 비교하였을 때(Table 3), 제한적 치료 반응군에서 최초 진단부터 애플리버셉트 교체투여까지의 기간이 더 짧았으며(평균 10.5 ± 8.8 개월 vs. 18.5 ± 14.5 개월) ($p = 0.012$), 교체투여 전까지 시행된 라니비주맙 주사 횟수가 더 적었다(평균 4.9 ± 1.6 회 vs. 6.3 ± 3.0 회) ($p = 0.016$). 이 외에 나이($p = 0.468$), 성별($p = 0.761$), 당뇨($p = 1.000$), 고혈압($p = 0.145$), 수정체 상태($p = 0.744$), 혈관신생의 종류($p = 0.774$), pachychoroid 특성 유무($p = 0.868$), 및 교체투여 당시의 시력($p = 0.157$)은 양 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

전체 추적 관찰 기간의 경우 제한적 치료 반응군에서 평균 52.2 ± 11.9 개월, 치료 반응군에서 평균 50.6 ± 13.9 개월로 유의한 차이가 없었으나($p = 0.606$) (Table 4) 애플리버셉트 교체 후 추적 관찰 기간의 경우 제한적 치료 반응군에서 평균 41.7 ± 13.4 개월, 치료 반응군에서 평균 33.1 ± 16.7 개월로 제한적 치료 반응군에서 유의하게 더 길었다($p = 0.034$). 애플리버셉트로 교체투여 후부터 최종 추적 관찰 시까지 나타난 시력저하의 정도는 제한적 치료 반응군에서 logMAR 평균 0.34 ± 0.41 , 치료 반응군에서 평균 0.06 ± 0.20 으로 제한적 치료 반응군에서 유의하게 더 큰 값을 보였다($p = 0.002$). 제한적 치료 반응군의 경우 10안(66.7%)에서 logMAR 0.2 이상의 뚜렷한 시력저하가 나타났으며, logMAR 0.2 이상의 시력호전이 나타난 경우는 없었다. 치료 반응군의 경우 10안(18.2%)에서 logMAR 0.2 이상의 뚜렷한 시력저하가 나타났으며, 3안(5.5%)에서 logMAR 0.2 이상의 뚜렷한 시력호전이 나타났다.

고 찰

라니비주맙의 효과가 제한적인 습성 나이관련황반변성에서 애플리버셉트로 약제를 교체한 경우 일부에서는 반응이 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. 71안을 대상으로 한 Heussen et al⁷의 연구에서 애플리버셉트로 교체투여 후 중심망막두께의 뚜렷한 저하가 나타났으며, 33%에서 시력호전이 나타났다. 34안을 대상으로 한 Kumar et al⁸의 연구에서는 애플리버셉트로 교체투여 후 시력과 중심망막두께 모두 유의하게 호전되는 결과를 보였다. 그러나 애플리버셉트 역시 장기간 치료 과정에서 일부에서는 약제 효과가 떨어지는 경우가 발생하는 것으로 보고되었다.

Hara et al¹³은 애플리버셉트 치료 중 8.9%에서 평균 약 20.9개월 시점에 속성내성(tachyphylaxis)이 발생한다고 보고하였는데, 속성내성이 나타난 안은 그렇지 않은 안에 비해 시력이 더 좋았고, 망막내액과 망막하 고반사물질(subretinal hyperreflective material)이 낮은 빈도로 관찰되는 특성을 보였다. 또한 결절맥락막혈관병증과 잠복맥락막혈관신생(occult choroidal neovascularization)이 속성내성을 보이는 빈도가 높았다. 저자들은 혈관내피성장인자와 그 수용체의 증가, 맥락막혈관신생의 증식을 자극하는 신호 전달체계의 변화, 중화 항체(neutralizing antibody)의 발생 등이 이러한 속성내성의 발생에 영향을 주었을 것으로 추측하였다.¹³

따라서 라니비주맙 치료에 대한 제한적 반응으로 애플리버셉트로 교체하여 초기에는 좋은 반응을 보인 경우라 하더라도 시간이 경과하면서 또다시 애플리버셉트에 치료 반응이 저하되는 경우가 발생할 수 있다. 실제 진료에서 애플리버셉트로의 교체투여는 드물지 않게 시행되는 일임에도 불구하고 이러한 상황에 대해서는 아직 연구가 충분히 이루어져 있지 않은 상태이며, 특히 현재까지 국내 보고는 없었다.

본 연구에서는 애플리버셉트로 교체투여 후 초기에는 효과가 있었던 환자들을 장기 추적 관찰한 결과 21.4%에서 약제에 대한 제한적 반응이 나타났는데, 제한적 반응이 나타난 시점은 평균 22개월로 애플리버셉트 속성 내성에 대해 보고한 Hara et al¹³의 연구에서와 비슷한 시점이었다. 특히 애플리버셉트로의 교체투여 전까지의 치료 기간이 짧고 라니비주맙 주입 횟수가 적었던 경우 애플리버셉트에 제한적 반응이 발생할 가능성이 높은 것으로 나타났는데, 저자들은 이와 같은 결과가 나타난 데 대하여 다음과 같이 추측해 보았다.

라니비주맙은 VEGF-A를 억제하는 약제이다. 따라서 라니비주맙 치료에 제한적 반응을 보인 경우는 VEGF-A의 차단에 큰 효과를 보기 어려웠던 경우일 수 있다. 비록 애플리버셉트는 VEGF-A, VEGF-B, placental growth factor를 모두 억제하는 효과가 있으나 VEGF-A의 억제는 애플리버셉트 약제의 효과가 나타나는 주요 기전 중 하나이다.¹⁹ 따라서 VEGF-A의 차단에 큰 효과를 보기 어려웠던 경우 애플리버셉트에도 역시 충분한 반응이 나타나지 않을 수 있을 것이다. 두 번째로 환자가 약제에 대한 내성의 기전으로 추측되고 있는 혈관내피성장인자와 그 수용체의 증가, 맥락막혈관신생 증식 자극 신호 전달체계의 변화, 중화 항체의 발생 등¹³이 보다 빨리 나타나는 특성을 가졌을 가능성이 있다. 세 번째로 빠른 교체투여에 따른 애플리버셉트 치료 기간의 증가가 비교적 높은 제한적 반응 발생 빈도에 영향을 주었을 가능성이 있다. 실제로 애플리버셉트 교

체투어 후의 치료 기간은 제한적 반응군에서 약제 반응군에 비해 약 8.6개월 더 길었다. 약제에 대한 제한적 반응이 어느 한 시점에 집중적으로 발생하는 것이 아니라 점진적으로 발생하는 양상을 보인다는 점을 고려하였을 때, 보다 긴 치료 기간이 높은 발생 빈도에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없을 것이다.

Despreaux et al²⁰은 라니비주맙 치료 중 효과가 제한적인 것으로 판명되어 애플리버셉트로 교체투여하였으며, 이후 치료 과정에서 애플리버셉트 약제에도 제한적 반응을 보여 또다시 라니비주맙으로 교체하였을 때의 결과를 분석하였다. 그 결과 라니비주맙으로 다시 교체 후 중심망막두께가 유의하게 감소하였으며, 전체 환자의 27.7%에서는 뚜렷하게 시력이 호전되는 결과를 보였는데, 이는 과거 라니비주맙에 효과가 불충분하여 애플리버셉트로 교체투여한 경우라 하더라도 일부에서는 다시 라니비주맙이 효과를 보일 수 있음을 시사하는 결과였다.²⁰ 그러나 이와 같은 결과에도 불구하고 상기 분야는 후속 연구들을 통한 충분한 규명이 이루어지지 않았으며, 애플리버셉트에 제한적인 반응을 보이게 되는 경우 향후 어떻게 치료 방침을 정해야 하는가에 대해서는 아직 정립된 기준이 없는 상태이다.

본 연구에서 애플리버셉트에 제한적 반응이 나타난 환자의 2/3에서 추적 관찰 기간 동안 logMAR 0.2 이상의 뚜렷한 시력저하가 나타났는데, 이는 제한적 반응이 없었던 환자들의 대부분에서 비교적 안정적으로 시력이 유지된 것과 비교하여 뚜렷하게 차이 나는 결과였다. 본 연구에서는 제한적 반응이 있었던 경우의 대부분에서 애플리버셉트를 이용하여 지속적으로 치료를 시행하였는데, 국내 급여 기준의 특성상 2개월 미만에 투여를 시행할 수 없기에, 지속적인 치료에도 불구하고 어느 정도의 망막하액/망막내액이 완전히 흡수되지 않고 유지되었을 가능성이 있다. 일부에서는 베바시주맙을 함께 이용하거나 라니비주맙으로 다시 교체투여하였으나 최종 추적 관찰 시 전체 15안 중 3안을 제외한 나머지 안에서는 망막하액이나 망막내액이 여전히 관찰되는 결과를 보여 이들 안에서 충분한 치료가 이루어지지 않았을 가능성을 추측해 볼 수 있으며, 이는 시력악화에 일부 영향을 미쳤을 것으로 판단된다. 본 연구의 결과를 고려하였을 때, 애플리버셉트 치료에 제한적 반응이 나타나는 경우 향후 시력손상의 가능성이 높다는 점을 환자에게 미리 고지하고 시력손상을 최소화하기 위한 적극적인 치료를 지속해야 할 것으로 생각된다.

브롤루시주맙(brolucizumab)은 최근 새롭게 도입된 항혈관내피성장인자 억제제이다. 애플리버셉트와의 비교 임상시험에서 브롤루시주맙으로 치료 받은 환자는 애플리버셉트로 치료 받은 환자에 비해 망막하액 혹은 망막내액이 더 높

은 빈도로 감소하는 결과를 보여 해부학적인 호전이라는 측면에서 그 효과가 매우 우수함을 증명하였다.²¹ 아직 충분한 연구가 이루어져 있지 않기는 하나 일부 연구자들은 애플리버셉트에 반응이 없던 경우에도 브롤루시주맙 치료를 통해 해부학적인 호전을 얻을 수 있다고 보고하였다.²² 라니비주맙으로 치료하다 그 반응이 제한적인 것으로 판단되어 애플리버셉트로 교체투여 후 다시 애플리버셉트에 제한적 반응이 나타난 환자들의 경우 브롤루시주맙 투여의 좋은 후보군이 될 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에 포함된 환자의 경우 약 2/3이라는 매우 높은 비율로 결절맥락막혈관병증이 진단되었는데, 이와 같은 결과는 전형적 습성 나이관련황반변성에 비해 결절맥락막혈관병증에서 라니비주맙에 제한적인 반응을 보이는 경우가 더 자주 나타났기 때문일 수 있다. 라니비주맙 도입 초기부터 결절맥락막혈관병증에서 약제 효과가 제한적일 수 있음이 보고되었으며,⁴ 항혈관내피성장인자가 습성 나이관련황반변성의 주된 치료로 완전히 자리잡은 현재에도 결절맥락막혈관병증의 경우에는 광역학치료가 여전히 유용한 치료 방침으로 이용되고 있다.²³ 추가적으로 결절맥락막혈관병증에서 애플리버셉트가 라니비주맙에 비해 더 나은 해부학적 효과를 보일 수 있다는 연구 결과도 있어²⁴ 질환을 치료한 의사들이 보다 적극적으로 애플리버셉트로의 교체투여를 시행하였을 가능성도 있다.

본 연구에서 제한적 치료 반응이 나타난 15안 중 최종 추적 관찰 시 망막하액만 관찰된 7안의 경우 0.1 이하의 시력저하가 나타난 경우가 없었으나 망막내액이 관찰된 5안의 경우 2안(40.0%)에서 0.1 이하의 시력저하가 나타났다. 일반적으로 망막하액이 시력에 큰 악영향을 미치지 않을 수 있는 것으로 알려져 있는 데에 반해 망막내액의 경우 나쁜 시력예후와 밀접하게 관련된 인자로 보고되어 있다.^{25,26} 본 연구에서 나타난 결과는 이러한 기존 연구 결과들을 반영하는 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 15안이라는 소수의 안을 대상으로 단순 경향성만을 확인한 것으로 보다 정확한 확인을 위해서는 향후 보다 많은 안을 대상으로 한 분석이 필요할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 본 연구는 후향적 연구로 실제 진료 환경에서 치료한 결과를 바탕으로 분석을 시행하였으며, 라니비주맙에서 애플리버셉트로 교체투여하는데 있어서 명확한 기준이 따로 확립되어 있지 않았다. 따라서 경과 관찰과 치료가 엄격한 기준에 의해 시행되지 않아 일부에서는 적절한 치료가 이루어지지 않았을 가능성이 있으며, 애플리버셉트 약제에 제한적인 반응이 나타난 시기를 정확하게 측정하기 어려웠을 수 있다. 또한 본 연구에 포함된 환자들은 국내 급여 기준에 따라 치료를 시행하였

는데, 특히 애플리버셉트 주사를 2개월 이내에 반복 시행할 수 없었기에 더 짧은 간격의 애플리버셉트 주사가 가능한 경우 본 연구 결과를 적용하기 어려울 것이다. 본 연구에서는 애플리버셉트를 2개월 간격으로 2회 투여하였으나 충분한 망막하액/망막내액의 감소가 나타나지 않은 경우 약제에 제한적 반응을 보인 것으로 평가하였는데, 제한적 반응에 대한 기준을 어떻게 정하느냐에 따라 연구 결과도 변동될 수 있을 것이다. 그리고 본 연구에서는 한 명의 검사자가 모든 검사 이미지를 분석하였는데, 이러한 부분이 결과 해석에 있어서 일부 편위(bias)를 유발하였을 가능성이 있다. 마지막으로 애플리버셉트에 제한적 반응이 나타난 이후 추적 관찰 기간이 환자에 따라 차이가 있었다. 본 연구에서 제한적 반응 이후의 추적 관찰 기간은 연구의 주된 결과 분석과 밀접한 관련이 있는 변수는 아니었다. 더 나아가 제한적 반응 이후 특정 시점의 결과를 이용하여 분석하는 경우 상기 시점까지 추적 관찰하지 않은 일부 환자가 분석에서 제외되어 선택 편위(selection bias)가 발생할 가능성이 있었다. 이와 같은 이유로 본 연구에서는 제한적 반응 이후의 추적 관찰 기간을 적극적으로 통제하는 방법을 따로 적용하지 않았다. 그러나 이러한 이유들에도 불구하고 제한적 반응 이후의 추적 관찰 기간이 환자에 따라 차이가 있었다는 것은 본 연구의 제한점이라 할 수 있을 것이다.

요약하면 본 연구에서는 습성 나이관련황반변성 환자를 대상으로 라니비주맙에서 애플리버셉트로 교체투여한 후 발생하는 애플리버셉트에 대한 제한적 반응에 대해 분석하였다. 애플리버셉트로 교체투여 후 평균 34.7개월의 추적 관찰 기간 동안 전체 환자의 약 1/5에서 제한적 반응이 나타났는데, 제한적 반응이 나타난 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 최초 진단 시부터 애플리버셉트 교체투여까지의 기간이 더 짧았으며, 라니비주맙 주사 횟수가 더 적은 경향이 있었다. 또한 제한적 반응이 나타난 경우 시력예후가 좋지 않은 결과를 보였다. 향후 2개월 간격 애플리버셉트 주사에 제한적 반응이 나타난 환자에서 1개월 간격 애플리버셉트 주사 혹은 브롤루시주맙 주사가 좋은 대체 치료가 될 수 있는지 확인하고자 하는 시도가 필요할 것이다.

REFERENCES

- Sloan FA, Hanrahan BW. The effects of technological advances on outcomes for elderly persons with exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:456-63.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- Barthelmes D, Nguyen V, Walton R, et al. A pharmacoepidemiologic study of ranibizumab and aflibercept use 2013-2016. The Fight Retinal Blindness! Project. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256:1839-46.
- Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009;148:70-8.e1.
- Eghøj MS, Sørensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol* 2012;96:21-3.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- Heussen FM, Shao Q, Ouyang Y, et al. Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:909-15.
- Kumar N, Marsiglia M, Mrejen S, et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:1605-12.
- Kim KM, Kim JH, Chang YS, et al. Efficacy of three aflibercept injections for neovascular age-related macular degeneration showing limited response to ranibizumab. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:62-8.
- 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.
- Hara C, Wakabayashi T, Toyama H, et al. Characteristics of patients with neovascular age-related macular degeneration who are non-responders to intravitreal aflibercept. *Br J Ophthalmol* 2019;103:623-9.
- Marquis LM, Mantel I. Beneficial switch from aflibercept to ranibizumab for the treatment of refractory neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258:1591-6.
- Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, et al. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with aflibercept. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257:2559-69.
- Koike N, Otsuji T, Tsumura A, et al. Results of switchback from ranibizumab to aflibercept in patients with exudative age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1247-51.
- Han JW, Kim JW, Kim CG, et al. Fourteen anti-vascular endothelial growth factor injections for age-related macular degeneration: ending period and clinical outcome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:1042-9.
- Cho S, Shin SJ, Suh JK, et al. Status of usage of anti-vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:758-64.
- Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina* 1990;10:1-8.
- Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, et al. Pachychoroid disease. *Eye (Lond)* 2019;33:14-33.
- Browning DJ, Kaiser PK, Rosenfeld PJ, Stewart MW. Aflibercept for age-related macular degeneration: a game-changer or quiet addition? *Am J Ophthalmol* 2012;154:222-6.
- Despreaux R, Cohen SY, Semoun O, et al. Short-term results of switchback from aflibercept to ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration in clinical practice. *Graefes Arch Clin*

- Exp Ophthalmol 2016;254:639-44.
- 21) Dugel PU, Singh RP, Koh A, et al. HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of Brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2021;128:89-99.
- 22) Avaylon J, Lee S, Gallemore RP. Case series on initial responses to intravitreal brolucizumab in patients with recalcitrant chronic wet age-related macular degeneration. Int Med Case Rep J 2020;13:145-52.
- 23) Yeung L, Lai CC, Chen SN, et al. Comparison of visual outcomes between therapy choices and subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) in Taiwan: a real-world study. Sci Rep 2021;11:470.
- 24) Cho HJ, Kim KM, Kim HS, et al. Intravitreal aflibercept and ranibizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy. Am J Ophthalmol 2016;165:1-6.
- 25) Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, et al. Macular morphology and visual acuity in year five of the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. Ophthalmology 2019;126:252-60.
- 26) Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. Prog Retin Eye Res 2016;50:1-24.

= 국문초록 =

습성 나이관련황반변성에서 애플리버셉트로 교체투여 후 추적 관찰 중 나타나는 제한적 치료 반응

목적: 습성 나이관련황반변성에서 애플리버셉트로 교체투여한 후 발생하는 애플리버셉트에 대한 제한적 반응에 대해 분석하였다.

대상과 방법: 습성 나이관련황반변성으로 라니비주맙 치료를 시행 받다 애플리버셉트로 교체투여한 70안을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 애플리버셉트 약제에 제한적 반응이 나타난 빈도와 시기를 확인하였으며, 제한적 반응을 보인 경우와 그렇지 않은 경우 사이에 시력 결과를 비교하였다. 추가적으로 제한적 반응을 예측할 수 있는 인자를 분석하였다.

결과: 습성 나이관련황반변성에서 애플리버셉트로 교체투여 후 약 1/5에서 약제에 대한 제한적 반응이 나타났다. 교체투여는 진단 후 평균 16.2 ± 12.7 개월 시점에 시행되었는데, 교체투여 후 평균 34.7개월의 추적 관찰 기간 동안 15안(21.4%)에서 평균 22.0 ± 13.9 개월에 제한적 반응이 나타났다. 교체투여 시부터 최종 추적 관찰 시까지 시력저하 정도는 제한적 반응을 보인 안에서 평균 logMAR 0.34 ± 0.41 로 그렇지 않은 경우의 평균 0.06 ± 0.20 에 비해 유의하게 더 큰 값을 보였다($p=0.002$). 또한 제한적 반응이 나타난 안은 그렇지 않은 안에 비해 최초 진단부터 애플리버셉트 교체투여까지의 기간이 더 짧았으며($p=0.012$), 교체투여 전까지 시행된 라니비주맙 주사 횟수가 더 적었다($p=0.016$).

결론: 애플리버셉트로 교체투여 후 약제에 대한 제한적 반응이 나타나는 경우 시력예후가 더 나쁜 경향을 보였다. 애플리버셉트 교체투여가 더 빨리 시행되는 경우 약제에 제한적 반응이 나타날 가능성이 높은 것으로 나타났다.

〈대한안과학회지 2021;62(9):1218-1226〉

최곤수 / Gon Soo Choe

김안과병원
Kim's Eye Hospital