애플리버셉트에 반응이 제한적인 습성 나이관련황반변성에서 브롤루시주맙의 단기 효과

Short-term Efficacy of Brolucizumab Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration with Limited Response to Aflibercept

김재휘

Jae Hui Kim

김안과병원

Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate short-term efficacy of brolucizumab injection for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) refractory to aflibercept.

Case summary: A 66-year-old woman was diagnosed with nAMD and treated with aflibercept. At diagnosis, visual acuity was 0.2 and central retinal thickness (CRT) was 485 μ m. After three injections of aflibercept, retinal edema was resolved. However, 3 months after the last injection, recurrence was noted. The patient was treated with aflibercept or bevacizumab for 20 months. However, intraretinal edema was not resolved despite treatment. The patient was switched to brolucizumab, at which time, visual acuity was 0.2 and CRT was 424 μ m. Two weeks after switching to brolucizumab, intraretinal fluid was decreased markedly with CRT reduced to 348 μ m and visual acuity improved to 0.3. Four weeks after switching, CRT was maintained at 354 μ m. No complication, such as intraocular inflammation or occlusive retinal vasculitis, was noted.

Conclusions: Switching to brolucizumab was found to be beneficial in reducing retinal thickness in nAMD refractory to aflibercept.

Keywords: Aflibercept; Age related macular degeneration; Brolucizumab; Choroidal neovascularization

서론

유리체강내 항혈관내피성장인자(anti-vascular endothelial growth factor) 주사는 습성 나이관련황반변성(neovascular age-related macular degeneration)에 대한 gold-standard 치료 방법으로 널리 이용되고 있다[1]. 베바시주맙(bevacizumab)치료가 최초로 시도된 이후 2006년 라니비주맙(ranibizumab) 약제가 미식품의약국(Food and Drug Administration)의 허가를 받아 널리 이용

되기 시작하였으며[2], 보다 늦은 시기인 2012년 애플리버셉트(aflibercept) 약제가 추가적으로 도입되었다[3]. 라니비주맙과 애플리버셉트는 국내에서도 습성 나이관련황반변성의 치료에 널리 이용되고 있는 약제로[4] 투여 기준을 만족시키는 경우 건강보험 급여의 혜택을 받을 수 있다.

브롤루시주맙(brolucizumab)은 vascular endothelial growth factor-A의 작용을 억제하는 항혈관내피성장인자 약제로 최근 미식품의약국의 허가를 받아 습성 나이관련황반변성 치료에

Address reprint requests to Jae Hui Kim, MD

Kim's Eye Hospital, #136 Yeongsin-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07301, Korea
Tel: 82-2-2639-766, Fax: 82-2-2639-7824
E-mail: kjh7997@daum.net

Received: 2021. 8. 2.

Revised: 2021. 9. 1.

Accepted: 2021. 9. 2.

도입되었다[5,6]. 애플리버셉트와의 효과를 비교한 HAWK and HARRIER 연구에서 브롤루시주맙군과 애플리버셉트군 사이에 96주 시력 결과에는 차이가 없었으나 해부학적 결과, 특히 망막 하액을 소실시키는 효과의 경우 브롤루시주맙이 더 우월한 것으로 나타났다[5].

최근 연구들은 기존에 널리 이용되던 약제인 라니비주맙, 애플리버셉트, 혹은 베바시주맙 약제에 반응이 없거나 제한적이었던 경우 브롤루시주맙으로의 교체투여를 통해 일부에서 뚜렷한 해부학적인 호전을 얻을 수 있었던 것으로 보고하였다[7-9]. 국내에서도 기존에 다른 약제를 이용하다 효과가 충분하지 않은 경우 브롤루시주맙으로 교체투여할 수 있도록 규정이 마련되어 있다. 그러나 국내 환자를 대상으로 한 브롤루시주맙 교체투여 결과에 대해서는 아직까지 보고된 바 없다.

이에 본 연구에서는 기존에 애플리버셉트치료에 반응이 제한적이었던 환자에서 브롤루시주맙으로 교체투여한 결과를 국내 최초로 보고하고자 한다.

Figure 1. Fundus photography (A), fluorescein angiography (B), and optical coherence tomography (C, D) images of a patient diagnosed with neovascular age-related macular degeneration. After diagnosis (A-C), the patient was treated with three loading injections of aflibercept. One month after the third injection (D), the retinal fluid was resolved.

Figure 2. Optical coherence tomography images showing clinical course of a patient diagnosed with neovascular age-related macular degeneration. Three months after the third aflibercept injection (A), recurrence was noted with development of intraretinal fluid, subretinal fluid, and subretinal hyperreflective material (SHRM). The intraretinal fluid was not resolved after continuous injections of aflibercept or bevacizumab (B). The treatment method was switched to alternative injection of aflibercept and bevacizumab at 1-month intervals. However, the intraretinal fluid remained (C). The agent was switched to brolucizumab. Two weeks after brolucizumab injection (D), intraretinal fluid was reduced markedly. The fluid did not increase up to the 4-week follow-up (E).

증례보고

본 연구는 단일 기관에서 시행된 후향적 연구로 헬싱키 선언에 입각하여 시행되었으며, Institutional Review Board (IRB) 승인을 획득하였다(Kim's Eye Hospital IRB #2021-07-009).

66세 여자 환자가 안과 의원에서 나이관련황반변성 의증으로 진단받은 후 확인을 위해 본원에 방문하였다. 진단 시 최대교정 시력(decimal)은 0.2였으며, 안저검사상 망막의 출혈과 부종이 관찰되었다(Fig. 1A). 형광안저혈관조영술에서 뚜렷한 누출이 확인되었고(Fig. 1B) 빛간섭단층촬영에서 망막내액, 망막하액, 망막하고반사물질(subretinal hyperreflective material) 및 망막색소상피박리가 관찰되었으며(Fig. 1C), 중심망막두께는 485 μm 로 측정되었다. 환자는 망막색소상피하 혈관신생을 특징으로 하는 1형(type 1) 혈관신생으로 진단되었으며, 애플리버셉트를 이용해 1개월 간격으로 3회 주사를 시행받았다. 3회 주사 후 1개월째 검진에서 중심망막두께는 342 μm 로 감소하였으며, 망막내액, 망막하액, 망막하고반사물질 및 망막색소상피박리가 모두 소실된 결과를 보였다(Fig. 1D).

이후 추가주사 없이 경과 관찰하였는데, 마지막 주사 후 3개월째에 재발 소견이 관찰되었다(Fig. 2A). 이후 환자는 12개월간 애플리버셉트 주사 5회, 베바시주맵 주사 2회를 시행받았으나 망막내액이 완전히 소실되지 않았다(Fig. 2B). 이에 환자는 애플리버셉트 주사 후 1개월 시점에 베바시주맵 주사를 시행하고, 이후 다시 1개월 시점에 애플리버셉트 주사를 시행하는 방식으로 8개월간 추가 치료를 시행하였으나 이와 같이 자주 주사하였음에도 불구하고 치료 기간 동안 망막내액이 뚜렷하게 감소하지 않고 지속되는 경과를 보였다. 치료방침 변경 8개월 시점에 최대 교정시력은 0.2, 중심망막두께는 424 μm 로 측정되었다(Fig. 2C). 애플리버셉트 주사에 제한적인 반응을 보이는 것으로 판단하였으며, 브롤루시주맵으로 교체투여를 시행하였다.

브롤루시주맵 교체투여 후 2주 시점에 망막내액의 뚜렷한 감소와 함께 중심망막두께는 348 μm 로 감소하였으며, 최대교정 시력은 0.3으로 호전되었다(Fig. 2D). 교체투여 후 4주에 시행한 검사에서도 망막내액 혹은 망막하액이 증가하는 소견은 관찰되지 않았으며, 중심망막두께는 354 μm 로 유지되었다(Fig. 2E). 안내 염증반응이나 폐쇄성 망막혈관염(occlusive retinal vasculitis) 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

고찰

애플리버셉트는 습성 나이관련황반변성의 치료에 효과적인 약제이다. 라니비주맵과 효과와 안전성을 비교한 초기 임상시험에서 2개월 간격으로 애플리버셉트를 주사하는 방식은 1개월 간격으로 라니비주맵을 주사하는 방식과 비슷한 결과를 보였다[3].

더 나아가 라니비주맵에 불응성이거나 제한적인 효과를 보이는 경우에도 애플리버셉트 투여 후 일부에서 효과가 있었던 것으로 알려져 있다[10]. 실제 애플리버셉트는 국내에 본격적으로 도입된 후 오래 지나지 않아 그 사용량에 있어서 라니비주맵을 넘어서게 되었는데, 라니비주맵에 반응이 제한적인 경우 애플리버셉트로 교체투여하는 방식이 이용된 것이 이러한 약제 사용량의 증가에 기여하였을 것으로 추측되고 있다[4].

그러나 애플리버셉트 역시 일부 환자에서는 그 효과가 제한적인 경우가 있는데, 이러한 경우 라니비주맵으로의 교체투여가 일부 효과있을 수 있다는 보고가 있다[11-13]. 그러나 아직까지 이와 같은 연구들은 소수에 불과하여 애플리버셉트에 효과가 제한적인 경우 라니비주맵으로의 교체투여가 유용한 치료 방침이 될 수 있는가에 대해서는 완전한 결론이 내려져 있지 않은 상태이다.

브롤루시주맵의 도입 이후 발표된 연구들은 주로 기존에 다른 약제를 이용하여 치료하다 브롤루시주맵으로 교체투여한 결과를 분석하였다. 이전에 다른 항혈관내피성장인자 약제로 치료하다 브롤루시주맵으로 교체투여한 42안의 경과를 분석한 Sharma et al. [9]의 연구에서 평균 logarithm of minimal angle of resolution (logMAR) 시력은 교체투여 전 0.42에서 교체투여 후 0.36으로 약간 호전되었으며, 망막두께의 경우 평균 314 μm 에서 평균 263 μm 로 유의하게 감소하였다. Bulirsch et al. [7]의 연구에서는 이전에 라니비주맵, 베바시주맵, 혹은 애플리버셉트로 치료하였으나 효과에 제한이 있었던 63안을 대상으로 브롤루시주맵으로의 교체투여를 시행하였는데, 교체투여 후 시력에는 유의한 호전이 없었으나 평균 66.7 μm 의 뚜렷한 중심망막두께 감소가 나타났다. 교체투여 전 전체의 96.8%에서 망막내액/망막하액 혹은 망막색소상피하액이 발견되었으나 교체투여 후 29.5%에서 이러한 소견이 완전히 소실되는 결과가 나타났다[7]. Haensli et al. [8]의 연구에서는 4-6주 간격으로 라니비주맵이나 애플리버셉트를 투여하였음에도 불구하고 망막하액/망막내액이 지속되었던 7안에서 브롤루시주맵으로 교체투여를 시행한 후 6개월 추적 관찰 결과를 보고하였는데, 평균 9.0주 마다 주사를 시행한 결과 평균 시력은 67.8 early treatment of diabetic retinopathy study (ETDRS) 문자에서 72.2 문자로 호전되었으며, 중심망막두께는 평균 422.1 μm 에서 353.6 μm 로 뚜렷하게 감소하였다.

이와 같은 기존의 연구 결과들은 다른 항혈관내피성장인자 약제에 제한적인 반응을 보인 경우라 하더라도 브롤루시주맵으로 교체투여를 통해 어느 정도 의미 있는 해부학적 호전을 얻을 수 있다는 점을 보여주고 있다. 저자가 경험한 증례 역시 이전 연구들과 비슷한 경향을 보였다. 브롤루시주맵으로의 교체투여 후 중심망막두께의 감소와 함께 뚜렷한 망막내액의 감소가 나타났다. 시력의 경우 교체투여 전 0.2에서 교체투여 후 0.3으로 약간 호전되는 양상이었다. 브롤루시주맵 투여 후 약 4.5%에서 안내 염증반응이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있으나 본

증례에서는 염증 반응은 나타나지 않았다.

애플리버셉트에 반응이 제한적인 경우에서 브롤루시주맵으로 교체투여 후의 효과를 확인한 국내 최초 보고라는 점이 본 증례의 의의할 할 수 있을 것이다. 그러나 비슷한 연구들이 해외에 이미 발표되어 있다는 점, 교체투여 후 단기간의 효과만을 확인하였다는 점은 본 증례의 제한점이라 할 수 있다.

요약하면 본 증례에서는 애플리버셉트에 제한적 반응을 보인 습성 나이관련황반변성에서 브롤루시주맵 교체투여 후 단기 효과를 평가하였는데, 뚜렷한 해부학적 효과와 함께 약간의 시력 호전이 나타났다. 향후 보다 많은 안을 대상으로 한 장기 추적 관찰 연구를 통해 브롤루시주맵 교체투여의 장기 결과를 확인하고, 교체투여 적응증을 확립하고자 하는 시도가 필요할 것이다.

Conflicts of Interest

The author declares no conflicts of interest relevant to this article.

References

- Li E, Donati S, Lindsley KB, et al. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012208.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-31.
- Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.
- 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.
- 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.
- Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. Brolucizumab-another anti-VEGF or beyond. *Eye (Lond)* 2020;34:1499-500.
- Bulirsch LM, Saßmannshausen M, Nadal J, et al. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolucizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *Br J Ophthalmol* 2021;125:bjophthalmol-2020-318672.
- Haensli C, Pfister IB, Garweg JG. Switching to brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration incompletely responsive to ranibizumab or aflibercept: real-life 6 month outcomes. *J Clin Med* 2021;10:2666.
- Sharma A, Kumar N, Parachuri N, et al. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond)* 2021;35:1045-7.
- 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.
- 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.
- 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.

국문초록

애플리버셉트에 반응이 제한적인 습성 나이관련황반변성에서 브롤루시주맵의 단기 효과

목적: 애플리버셉트 주사에 불응성인 습성 나이관련황반변성을 대상으로 한 브롤루시주맵 주사의 단기 효과를 알아보고자 한다.

증례요약: 66세 여자 환자가 습성 나이관련황반변성으로 진단되었다. 진단 시 시력은 0.2였으며, 중심망막두께는 485 μm 로 측정되었다. 애플리버셉트를 이용한 1개월 간격 3회 주사 후 망막 부종은 모두 소실된 소견을 보였다. 마지막 주사 후 3개월에 재발하는 양상이 나타났는데, 이후 20개월 동안 애플리버셉트와 베바시주맵을 이용한 치료를 시행하였으나 망막내액이 완전히 소실되지 않는 경과를 보여 브롤루시주맵으로 교체투여를 시행하였다. 교체투여 시점의 시력은 0.2, 중심망막두께는 424 μm 였다. 교체투여 후 2주에 시행한 검사에서 망막내액의 뚜렷한 감소와 함께 중심망막두께는 348 μm 로 감소하였으며, 시력은 0.3으로 호전되었다. 교체투여 4주 시점에 시행한 검사에서 중심망막두께는 354 μm 로 유지되었다. 안내 염증반응이나 폐쇄성 망막혈관염 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: 애플리버셉트에 반응이 제한적인 경우 브롤루시주맵으로의 교체투여는 망막두께감소에 효과가 있는 것으로 판단된다.