

濕性年齡相關性黃斑部病變的治療策略探討：主動先發型(Proactive)或被動反應型(Reactive)

新光吳火獅紀念醫院眼科 輔仁大學醫學系 鄭成國

前言

年齡相關性黃斑部變性(age-related macular degeneration, AMD)是老年人不可逆視力障礙的主要原因¹。黃斑部是視網膜中央部位，是影響視力最重要的組織。黃斑部退化性變性，會導致中央視力喪失。其特徵是脈絡膜毛細血管變性，視網膜色素上皮(RPE)和感光細胞變性引起的視力下降，通常始於布魯氏膜(Bruch membrane)的色素上皮隱結(drusen)和色素變化。這種疾病影響著全世界3000萬至5000萬人，是發達國家50歲以上老年人不可逆轉失明的主要原因。在許多西方國家，55歲以上的老年人的AMD患病率為1.6%，而84歲以上的老年人的AMD患病率上升到約13%²。台灣的調查也指出65歲以上的人的AMD患病率為2%³。中樞視力的喪失導致日常生活活動減少，並導致行動不便，並增加老年人跌倒，骨折和抑鬱的風險。

年齡相關性黃斑部變性 (AMD) 的分類

年齡相關性黃斑部變性的早期特徵是黃斑具有淡黃色的視網膜下沉積物（色素上皮隱結）和/或色素增加。患有早期年齡相關性黃斑部變性的患者一般具有多年穩定的視力，直到年紀漸長才視力緩慢逐漸消失¹。

年齡相關性黃斑部變性有兩種類型：乾性和濕性。

「乾性」的年齡相關性黃斑部病變(Dry AMD, dAMD)

乾燥形式的AMD也稱為非滲出性、非血

管性或萎縮性AMD。這是AMD的較常見形式，大約90%的情況可見。乾燥型AMD的視力喪失是逐漸發生的，通常與中度視力障礙以及功能受限有關，包括視力波動、閱讀困難和夜間或照明度降低的條件下視力受限。眼底檢查可見到黃斑顯示出色素沉著的區域¹。

「濕性」的年齡相關性黃斑部病變(Wet AMD, wAMD)

年齡相關性黃斑部退化病變約有10%屬於「濕性或新生血管性的病變(Wet or Neovascular AMD)」，然而，它的存在通常代表疾病狀態更為嚴重，並且在數周至數月的時間內快速的發生中心視力喪失與視物的扭曲變形¹。主要成因是視網膜深層血管不正常增生，研究中顯示此類疾病血管內皮細胞生成因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的表現量會有所增加，這些不正常新生的血管脆弱、易破，使微血管在黃斑部周圍擴散漏血或漏液而造成視覺模糊或扭曲，進而產生黃斑部結疤。目前標準治療為直接在眼球內注射抗血管內皮細胞生長因子(Anti-vascular endothelial growth factors, Anti-VEGF)藥物，能直接作用在黃斑部，抑制不正常的血管新生因子，減少不正常血管新生與視網膜積液滲漏，且不會傷害到周邊正常組織。

治療策略 (Treatment strategy) 探討

抗血管新生因子(Anti-VEGF)於wAMD的治療奠基於幾個由藥廠支持的大型前瞻性臨床研究(Ranibizumab-MARINA, ANCHOR,

Aflibercept-VIEW1,2)⁴⁻⁶，這些研究均使用固定每月或每兩個月注射(Fixed dosing)方式，然而這種不分病患個體差異、無論疾病有否復發，皆一體適用的固定、持續且頻繁的治療方式，在考量到現實大量針數所需經費的限制及病患的困擾與痛苦，臨床上常無法真正複製大型前瞻性臨床研究的固定治療方式。長久以來，臨床上多半採用「有復發再治療(as-needed or PRN)」的「被動反應型(Reactive)」的治療策略。這種策略顯而易見的好處是考慮到個人疾病嚴重程度不同而有個人化的治療，且可節省每月打針造成的龐大費用與可能併發症。不過缺點是病患需每月回診做詳細眼底及網膜斷層攝影(OCT)檢查，造成舟車勞頓及時間的浪費，而且每次都到病情復發才治療，長久之後也有病情是否會越來越嚴重的疑慮。因此近年來又興起一種折衷的「治療後延長(Treat & Extend, T&E)」的「主動先發型(proactive)」的治療策略，開始時每月注射，第2或第3針之後，根據病情逐漸延長注射間隔，若病情有復發現象則再逐漸縮短注射間隔。這種策略的好處是有了預防性注射，則可延長注射間隔，避免每月回診造成的醫師與病患時間及資源的負擔，且也考量到每個病患的病情之不同。此外也不用每次都等到病患復發再治療，長期而言可能較不會造成病情越來越嚴重的疑慮。近年來多數治療後延長(T&E)臨床研究以2-4週來做為延長或減少治療的區隔，延長時間大多採取最長為12-16週的策略，即無論有無復發，至少每12-16週仍

要注射一次⁷⁻⁹。與Fixed dosing相比，研究中可看到T&E帶給病患的視力與黃斑部病情改善程度相仿或略低，但可減少使用針數，病患視力常可維持至第二年甚至第三年，而第二至三年所需的針數也可能相較於第一年來得少(第一年：7.5-9.7針，第二年：5.6-10針，第三年：5.8針)¹⁰⁻¹⁷。

除了針數以外，「治療後延長(T&E)」與「有復發再治療(PRN)」對於wAMD患者的治療效果真的有區別嗎？一篇2017回溯性case series 研究Ranibizumab針對AMD病患進行T&E與PRN治療比較，結果顯示T&E能提供病患的較好的視力與中央視網膜厚度(central retinal thickness, CRT)改善，但需要較多針數，卻可以減少回診次數¹⁸，在其他研究中也看出T&E的治療方式病患視力的維持可較穩定¹⁷，Kim et al.分析42個觀察性試驗也具有相同結果，進一步相關性分析發現注藥次數越多，患者視力提高越多(圖1)¹⁹。

由於PRN治療策略需根據病患病情來決定是否繼續注射治療，而各研究所定義的需再次接受注射的條件不盡相同，導致病患視力改善效果也具差異性。舉例而言，HARBOR研究相較於SAILOR研究，對於病患是否需要給予注射治療所需病情狀況條件較為嚴謹，是以一年病患所需針數較多(HARBOR: SAILOR 7.7針:4.6針)，結果亦顯示注藥次數越多，患者視力提高越多(圖2)^{20,21}。

Kim et al.分析42個觀察性試驗也具有相同結果，進一步相關性分析發現注藥次數越多，

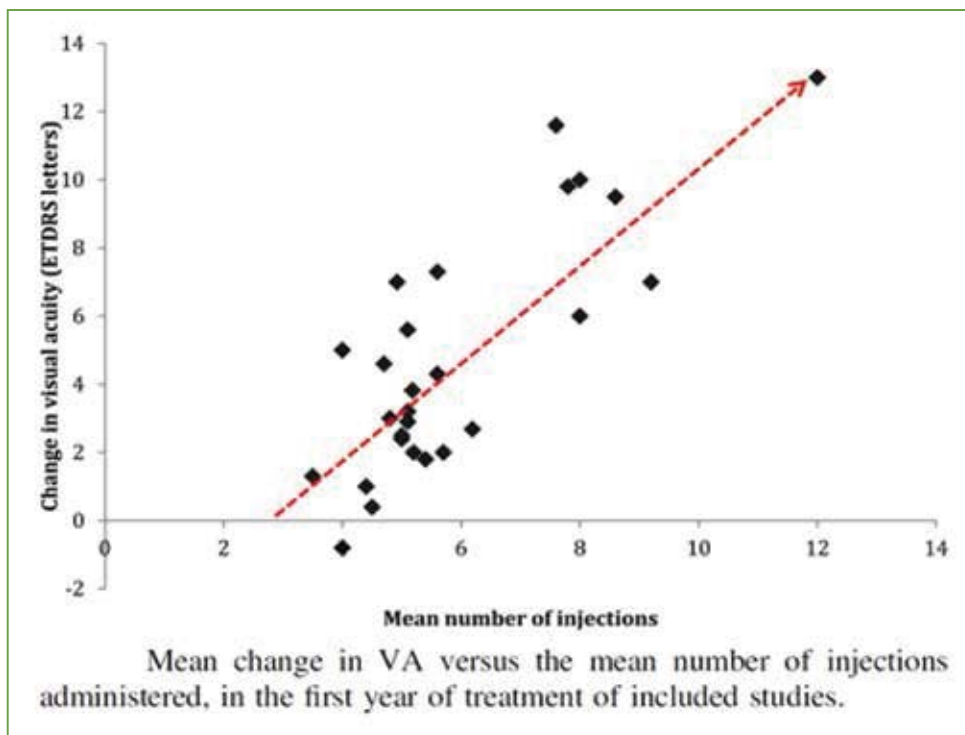


圖 1 42 個觀察性試驗第一年治療，針對患者針數以及視力改善相關性分析¹⁹

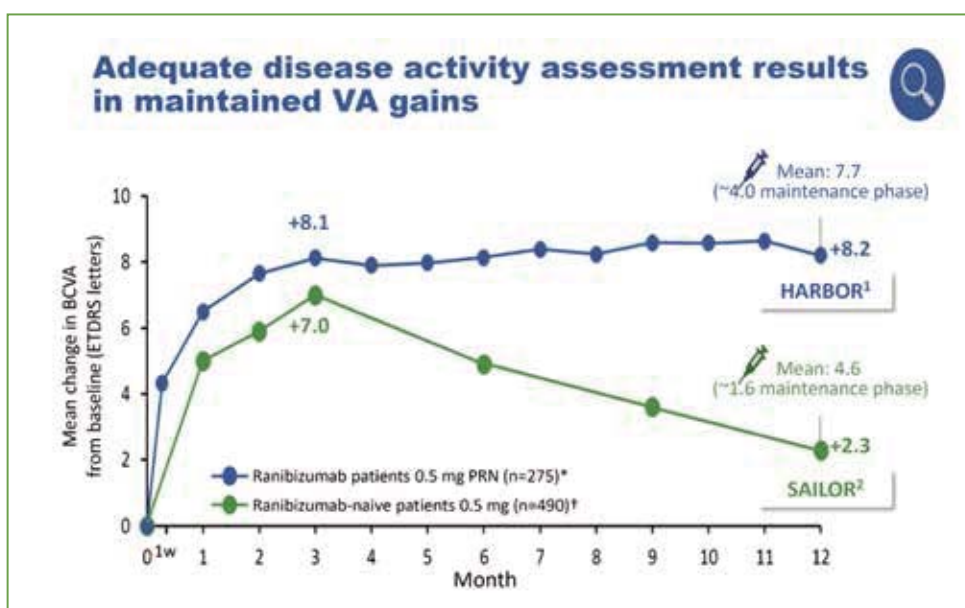


圖 2 HARBOR 以及 SAILOR 研究之第一年治療病患視力改善效果²⁰⁻²¹

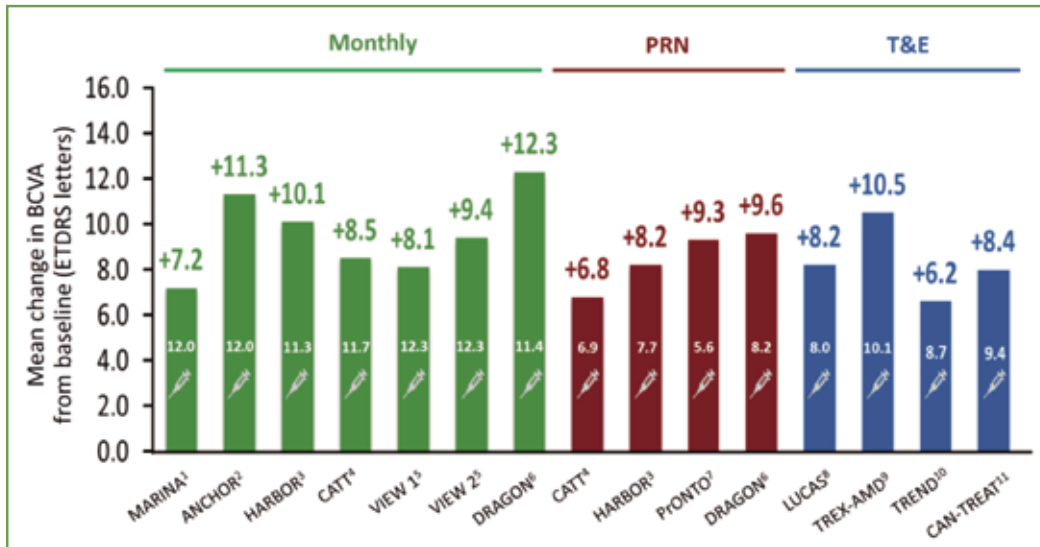


圖 3 三種治療策略之相關臨床研究，病患視力改善之效果^{4-7,10,20,22-29}

(Fixed dose: MARINA, ANCHOR, HARBOR, CATT, VIEW1&2, DRAGON
T&E: CATT, HARBOR, PrONTO, DRAGON
PRN: LUCAS, TREX-AMD, TREND, CAN-TREAT)

患者視力提高越多，其中大部分PRN的研究病患並沒有嚴謹的遵守每個月回訪檢查，或許是導致PRN治療視力改善較T&E差的原因¹⁹。

而在幾個大型研究中觀察病患治療方式 Fixed dosing、T&E以及PRN，仍可看出治療針數對於視力改善的效果有相當影響力，然而針對PRN以及T&E的研究分析，PRN研究中根據病患病情進行治療所需條件若較嚴謹則可得到視力改善相仿於T&E的效果，但針數卻可少於T&E（圖3）^{4-7, 10, 20, 22-29}。

但對於T&E以及PRN，甚至是PRN中病患所需治療條件來觀察病患病情改善，仍需要更多的前瞻性隨機對照試驗來證明兩者之間的優劣³⁰。

結論

濕性年齡相關性黃斑部退化病變是老年人失明最主要的原因，目前以anti-VEGF治療可以有效改善視力，然而每月持續固定施打VEGF治療對患者和社會造成沉重的經濟負擔，因此需要一種新的治療策略維持病患的視力，同時減少治療次數。而以目前T&E以及PRN這兩種治療策略進行研究，T&E通常在第二年以後需要的針數低於第一年，逐漸減少，且可減少回診次數，但是T&E相較PRN卻需要較多針數。對於這兩種策略孰優孰劣都尚未有明確的結論，未來要如何以T&E或PRN來做更嚴謹的調整，幫助尋找對病患更適合的治療方式，這些都需要更多的研究證據來尋求答案。

參考文獻

1. Wong CW, Yanagi Y, Lee WK, et al.: Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res* 2016; 53:107-39.
2. Majithia S, Tham YC, Chee ML, et al.: Singapore Chinese Eye Study: key findings from baseline examination and the rationale, methodology of the 6-year follow-up series. *Br J Ophthalmol* 2019; 10 [Epub ahead of print]
3. Chen SJ, Cheng CY, Peng KL, et al: Prevalence and associated risk factors of age-related macular degeneration in an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(7):3126-33.
4. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14):1419-31.
5. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T: Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116(1): 57-65.
6. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al: Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119(12): 2537-48.
7. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Mones J: Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology* 2018; 125(1): 57-65.
8. Wykoff CC, Ou WC, Croft DE, et al: Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(4): 460-4.
9. Vardarinos A, Gupta N, Janjua R, Iron A, Empeslidis T, Tsaousis KT: 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(1):58.
10. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R: Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology* 2015; 122(1): 146-152.
11. Abedi F, Wickremasinghe S, Islam AF, Inglis KM, Guymer RH: Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*. 2014; 34(8): 1531-8.
12. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, Fecarotta C, Kaiser RS, Regillo CD: A treat and extend

- regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration clinical and economic impact. *Ophthalmology* 2010; 117(11): 2134-40.
13. Arnold JJ, Campain A, Barthelmes D, et al. Two-year outcomes of „treat and extend “ intravitreal therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2015; 122(6): 1212-9.
 14. Calvo P, Abadia B, Ferreras A, Ruiz-Moreno O, Lecinena J, Torron C: Long-Term Visual Outcome in Wet Age-Related Macular Degeneration Patients Depending on the Number of Ranibizumab Injections. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 820605.
 15. Rayess N, Houston SK 3rd, Gupta OP, Ho AC, Regillo CD: Treatment outcomes after 3 years in neovascular age-related macular degeneration using a treat-and-extend regimen. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(1): 3-8.
 16. Haga A, Kawaji T, Ideta R, Inomata Y, Tanihara H: Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(3): e393-8.
 17. Hatz K, Prunte C: Changing from a pro re nata treatment regimen to a treat and extend regimen with ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2016; 100(10): 1341-5.
 18. Haga A, Kawaji T, Ideta R, Inomata Y, Tanihara H. Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. *Acta ophthalmologica*. Dec 8 2017.
 19. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC: Metaanalysis of Real-World Outcomes of Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2016; 36(8): 1418-31.
 20. 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(5): 1046-56.
 21. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG: A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116(9): 1731-9.
 22. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ: Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364(20): 1897-908.
 23. Talks J, Daien V, Finger RP, et al: The

- use of real-world evidence for evaluating anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2019; 64(5): 707-19.
24. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P: Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257(9):1889-95.
25. Barthelmes D, Nguyen V, Daien V, et al: Two Year Outcomes of “Treat and Extend” Intravitreal Therapy Using Aflibercept Preferentially for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2018; 38(1): 20-8.
26. Gillies M, Arnold J, Bhandari S, et al: Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol* 2019; pii: S0002-9394(19)30496-9.
27. 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(12): 2514-22.
28. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, et al: Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. *Ophthalmology* 2019; 126(6): 841-8.
29. Li X: Efficacy and Safety of Ranibizumab 0.5 mg Administered as Two Alternative Dosing Regimens in Chinese Patients With nAMD (Age Related Macular Degeneration) (DRAGON). *Euretna lecture*. 2016.
30. Gillies M, Arnold J, Bhandari S, et al: Ten-Year Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration from Two Regions. *Am J Ophthalmol* 2019; pii: S0002-9394(19)30496-9. 🇨🇦

