

비전 아카데미 뷰포인트

비전 아카데미는 바이엘과 안과 전문가들이 협력하여 망막병증 분야에서 해결되지 않은 주요 과제를 다루는 것을 목표로 설립되었습니다. www.visionacademy.org

항반하출혈 관리

배경

망막하출혈은 습성 연령 관련 황반변성 (nAMD)의 징후로, 망막이나 맥락막을 순환하던 피가 망막색소상피(RPE)와 망막감각신경층 사이에 축적되어, 중심와와 관련된 심각한 시력장애를 초래하는 증상입니다.¹

현재 nAMD에 따른 항반하출혈 환자 관리에 대한 엄격한 가이드라인이나, 증거 자료에 기반한 연구가 부족한 실정입니다. 지난 10년 동안, 유리체강내 항혈관내피성장인자 (Anti-VEGF) 주입술, 가스 충전술 (PD), 유리체 절제술, 유리체내 또는 항반하 조직 플라스미노겐활성제 (tPA) 주입술, 이들을 여러모로 합친 복합 치료법 등, 다양한 치료법의 긍정적인 결과를 입증하는 보고서가 다수 발표되었습니다. 이러한 상황에도 불구하고, 현재 망막 전문가들 사이에서 항반하출혈 환자 관리를 위한 최적의 접근법에 대해 일치된 의견은 없습니다.

본 뷰포인트는 nAMD로 인한 항반하출혈의 정의, 진단, 치료법 등에 관한 실용적인 임상적 고려사항과 전문가의 권고 사항을 제공합니다.

2018년 2월 비전 아카데미 승인.

검토일: 2019년 2월



일치된 의견



다양한 견해

견해

1. 정의

현재, 항반하출혈의 크기와 두께에 기초하여 치료법을 결정하는데 있어 관련 가이드라인이 부족한 상황입니다. 망막하병변은 다음과 같이 크기별로 분류되는 경우가 많습니다.



- 소형 – 크기가 1유두직경(DD) 이상 4DD 미만¹
- 중형 – 크기가 4DD 이상이지만, 이측혈관궁 너머까지 닿는 크기는 아님¹
- 대형 – 이측혈관궁(Temporal Vascular Arcades) 너머까지 뻗어 있지만, 안구적도(Equator)를 지나지는 않음²
- 초대형 – 안구적도를 넘어 최소 2개 사분면에 걸쳐 있음^{2,3}

‘두꺼운’ 항반하출혈은 두께가 보통 500µm가 넘는 크기로, 중심와 아래 출혈로 인해 망막이 확연하게 솟아올라 안저 검사상 망막색소상피(RPE)가 검게 변하게 되는 것을 의미합니다.^{1,4} 많은 임상들이 항반하 또는 ‘얇은’ 항반하출혈은 Anti-VEGF 단일 요법으로 치료해야 한다고 주장하지만,⁵ 여러 연구 결과 항반하출혈이 크고 두꺼울수록 시력 개선 효과가 좋지 않은 것으로 드러났습니다.^{3,6} 하지만 출혈 발생 초기에 치료를 시작하는 경우가 늘어나면서, 실제 임상에서는 크고 두꺼운 항반하출혈은 매우 드물게 발생하고 있습니다.

2. 진단

EDI 모드를 포함하여, 컬러 안저 촬영, 안저 자가형광, 스펙트럼 영역 빛간섭단층촬영(OCT) 등은 망막층 내 출혈 위치를 찾아내어, 망막하출혈과 망막색소상피하출혈을 구분하거나 출혈 크기를 객관적으로 수치화하는 데 중요한 도구입니다.¹



형광안저조영술의 경우 망막하 혈액의 마스킹 효과로 인한 제약을 받을 수 있는 반면, 인도시아닌 그린 형광안저혈관조영술(ICGA)은 출혈 시각화에 더욱 유용한 방법일 수 있습니다.¹ ICGA에 사용되는 적외선은 망막색소상피와 혈액에 깊이 침투하므로, 결절맥막혈관병증(PCV) 환자들에게 특히 더욱 유용할 것입니다.¹

비전 아카데미는 OCT를 사용한 다중 모드 시각화를 통해 출혈 크기, 두께, 발병 인과관계 등 다양한 항반하출혈의 예후 요인을 충분히 알아보고 그에 따른 치료법을 선택할 것을 권고합니다.^{2,6-8}

3. 치료법

폭넓은 문헌 조사를 토대로, 비전 아카데미는 nAMD에 따른 항반하출혈 치료에 있어 다음과 같은 권고 사항을 마련하였습니다.

참고문헌

1. Stanescu-Segall D, Baita F, and Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol* 2016; 61 (1): 18-32.
2. Yiu G and Mahmoud TH. Subretinal hemorrhage. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 213-222.
3. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1588-1594.
4. Chang W, Garg SJ, Maturi R et al. Management of thick submacular hemorrhage with subretinal tissue plasminogen activator and pneumatic displacement for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 157 (6): 1250-1257.
5. Steel DHW and Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2011; 95 (8): 1051-1057.
6. Scupola A, Coscas G, Soubbrane G et al. Natural history of macular subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 1999; 213 (2): 97-102.
7. Karagiannis D, Chatziralli I, Kaprinis K et al. Location of submacular hemorrhage as a predictor of visual outcome after intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Clin Interv Aging* 2017; 12: 1829-1833.
8. Lin T-C, Hwang D-K, Lee F-L et al. Visual prognosis of massive submacular hemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy with or without combination treatment. *J Chin Med Assoc* 2016; 79 (3): 159-165.
9. Shin K-H, Lee TG, Kim JH et al. The efficacy of intravitreal aflibercept in submacular hemorrhage secondary to wet age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol* 2016; 30 (5): 369-376.
10. Kim KH, Kim JH, Chang YS et al. Clinical outcomes of eyes with submacular hemorrhage secondary to age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29 (5): 315-324.
11. Liu EM, Rajagopal R, Smith BT et al. Management of large submacular hemorrhages due to exudative AMD utilizing pars plana vitrectomy, subretinal tissue plasminogen activator, and gas insertion compared with antivascular endothelial growth factor alone. *J Vitreoretin Dis* 2017; 1 (1): 34-40.
12. Cho HJ, Koh KM, Kim JH et al. Intravitreal ranibizumab injections with and without pneumatic displacement for treating submacular hemorrhages secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2015; 35 (2): 205-212.
13. de Silva SR and Bindra MS. Early treatment of acute submacular haemorrhage secondary to wet AMD using intravitreal tissue plasminogen activator, C3F8, and an anti-VEGF agent. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 952-957.
14. González-López JJ, McGowan G, Chapman E et al. Vitrectomy with subretinal tissue plasminogen activator and ranibizumab for submacular haemorrhages secondary to age-related macular degeneration: Retrospective case series of 45 consecutive cases. *Eye (Lond)* 2016; 30 (7): 929-935.
15. Treumer F, Wienand S, Purtskhvanidze K et al. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rTPA and anti-VEGF. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255 (6): 1115-1123.
16. Fassbender JM, Sherman MP, Barr CC et al. Tissue plasminogen activator for subfoveal hemorrhage due to age-related macular degeneration: Comparison of 3 treatment modalities. *Retina* 2016; 36 (10): 1860-1865.
17. Klettner A, Grotelüschen S, Treumer F et al. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) and aflibercept or ranibizumab coapplied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2015; 99 (6): 864-869.
18. Klettner A, Puls S, Treumer F et al. Compatibility of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab co-applied for neovascular age-related macular degeneration with submacular hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (7): 875-881.
19. Dumitrescu-Dragan A and Elgohary E. Outcome of submacular haemorrhage (SMH) displacement and drainage following injection of intravitreal tissue plasminogen activator (tPA). Available at: http://www.evr.eu/wp-content/uploads/2015/07/Alexandra-Dumitrescu-Dragan_Mostafa-Elgohary_SCIENTIFIC-POSTER-2015.pdf. Accessed February 2018.

회복이 불가능한 망막 손상의 위험을 최소화하도록, 비전 아카데미는 nAMD로 인한 황반하출혈과 결절맥락막혈관병증 환자 중 정기적인 후속 검진을 위한 내원이 가능한 경우, 일차적으로 Anti-VEGF 치료를 신속하게 시작할 것을 권고합니다. 꾸준한 Anti-VEGF 치료와 그에 따른 신중한 모니터링은 출혈 및 기타 부작용 발생을 최소화하는 데 중요합니다. 출혈 기간이 Anti-VEGF 치료 효과에 미치는 전반적인 영향을 알아내기 위해 추가적인 연구와 대규모의 무작위 비교 연구가 필요합니다.



nAMD로 인한 황반하출혈에 대한 Anti-VEGF 치료를 다룬 현 대부분의 보고서는 비무작위 비교 연구이거나 소규모의 후향적, 대조군이 없는 종례 보고서로, Anti-VEGF를 단일 치료법⁹⁻¹¹으로 시술하면서 tPA, PD 및/또는 수술요법을 병행해서 얻은 시력 개선에서 기인한 것입니다.¹²⁻¹⁵ 출혈 기간이 짧았고 초기 시력이 양호했던 눈에서 보여진 뚜렷한 시력 개선은 Anti-VEGF 치료를 초기에 시작하는 것이 중요함을 나타냅니다.⁹ 하지만 작은 표본 크기, 각기 다른 초기 시력, 포함 기준 및 치료요법의 차이로 인하여 Anti-VEGF 치료에 관한 기존 연구와 비교하기는 어렵습니다.

비전 아카데미는 초기 시력이 안 좋은 환자(<20/200)에게 중형, 대형 또는 두꺼운 황반하출혈이 발생한 경우, 의사의 재량에 따라 PD를 동반한 유리체강내 tPA 주입술을 권고합니다.



망막하출혈 치료에 유리체강내 tPA와 PD를 병행하는 경우, (유리체 절제술을 동반하든, 동반하지 않든 모두) PD 단일 시술 시보다 호전적인 시력 개선을 가져오는 것으로 입증되었습니다.¹⁶ 중심와 포함 망막하출혈을 동반한 망막색소상피하출혈에 있어서 PD나 유리체 절제술이 불가능한 것은 아니지만, 망막색소상피하 구성요소의 위치와 크기가 해당 시술 여부를 결정하는데 영향을 미칠 것입니다.

비전 아카데미는 두꺼운 위치상 심각한 수준의 망막하병변에 대해서만 수술요법을 권고합니다. 그 외 경우에는, 신속하게 Anti-VEGF 치료를 받고 신중하게 경과를 모니터링하도록 권고합니다.



초기 시력이 안 좋은 환자에게 대형 또는 두꺼운 출혈이 발생한 경우 유리체 절제술과 망막하 tPA 및 PD를 병행하는 것이 Anti-VEGF 단일 치료법보다 더 효과적인 대안이 될 수도 있습니다.^{4,11} 하지만 연구 보고서간 수술 기법이 다를 수 있으므로, 적합한 전향적 연구 없이 수술요법과 다른 치료 방법을 비교하는 것은 불가능합니다.

추가 고려사항

한 실험실 연구에서는 Anti-VEGF 제제를 tPA나 tPA에 의해 혈액에서 유리된 효소인 플라스민과 같이 투여한 뒤, 혈관 형성 억제 활동을 측정하였습니다. Anti-VEGF 제제를 플라스민과 함께 임상 투여량보다 낮은 농도로 투여 시, 애플리버셉트가 쪼개지면서 VEGF 억제 능력이 감소하였습니다.¹⁷ 시험관에 애플리버셉트, 라니비주맙, 또는 베바시주맙을 임상 농도로 플라스민과 함께 투여 시, 혈관 형성 억제 활동의 감소가 관찰되지 않았으며,^{17,18} nAMD에 따른 황반하출혈 환자에 대한 일련의 소규모 후향적 사례 연구에서도 마찬가지로 세 가지 Anti-VEGF 분자 중 어느 경우에도 감소가 나타나지 않았습니다.¹⁹ 황반하출혈의 치료에 tPA와 함께 애플리버셉트를 사용할 때의 효능을 알아보기 위한 추가 연구가 필요합니다.



지역마다 다른 의료보험 정책이 치료 결정에 영향을 끼칠 수 있습니다. 치료를 결정하는 데 있어 경제적인 요인이 보통 큰 역할을 하곤 하지만, 수술 여부는 기본적으로는 반드시 임상 경험과 참조할 수 있을 만한 증거 자료들을 함께 고려하여 결정해야 합니다.



일치된 의견



다양한 견해

비전 아카데미 뷰포인트는 안과학 분야에서 아직 해결되지 않은 과제에 대한 인식을 높이고 추가적인 논의에 필요한 전문가 견해를 제공하는 데 목적이 있습니다.

다운로드 사이트: <https://www.visionacademy.org/recommendations-and-resources>

비전 아카데미는 바이엘이 후원합니다. 본 문서는 비전 아카데미 회원들 다수의 견해를 반영하며, 각 개인의 견해는 이와 다를 수 있습니다.

비전 아카데미 운영 위원회 구성 위원: Bora Eldem, Alex Hunyor, Antonia M. Joussem, Adrian Koh, Jean-François Korobelnik, Paolo Lanzetta, Anat Loewenstein, Monica Lövestam-Adrian, Rafael Navarro, Annabelle A. Okada, Ian Pearce, Francisco J. Rodriguez, Sebastian Wolf, David Wong.

반드시 현지 치료 가이드라인과 관련 처방 정보를 참조하십시오.

본 문서에 표명된 견해가 반드시 바이엘의 견해를 반영하는 것은 아닙니다.

2018년 2월 | G.COM.SM.STH.02.2018.1546