

出國報告（出國類別：開會）

美國視網膜醫學會 2018 年會

服務機關：陽明大學附設醫院

姓名職稱：蔡德中科主任

派赴國家：加拿大

出國期間：107.7.20~107.7.25

報告日期：107.9.5

摘要

黃斑部病變的治療在進入了 anti-VEGF 時代後，Avastin、Lucentis、Eylea 大量運用於老年性黃斑部退化、糖尿病黃斑部水腫、視網膜靜脈阻塞等眼疾的治療，但還有許多臨床問題的答案有待大型臨床試驗結果的發表。爲了要了解這些最新的視網膜玻璃體疾病的臨床研究結果、提昇本院眼科醫療服務品質並發表自己的研究論文海報，筆者參加今年 7 月 20 日至 25 日於加拿大溫哥華舉辦的”第 36 屆美國視網膜醫學會（American Society of Retinal Specialists, ASRS）年會”。ASRS 是全球規模最大的視網膜學術組織，與許多國家或區域的視網膜醫學會都有合作關係。開會期間課程十分充實，涵蓋目前視網膜學界的熱點議題，如 Brolocizumab 的 HAWK 及 HARRIER 試驗、可同時拮抗 VEGF-A 及 angiopoietin-2 的 RG7716 第二期臨床試驗、SCORE2 第二階段的成果。這趟 ASRS 年會的密集學習，讓我在忙碌的臨床工作中有效充電。也希望能將所見所聞最新的臨床發展運用在自己平日的醫療工作上，讓患者接受到更好的醫療照顧。

目次

內文.....	第 1-8 頁
壹、目的.....	第 1 頁
貳、過程	第 1 頁
參、心得.....	第 7 頁
肆、建議事項.....	第 8 頁

壹、目的

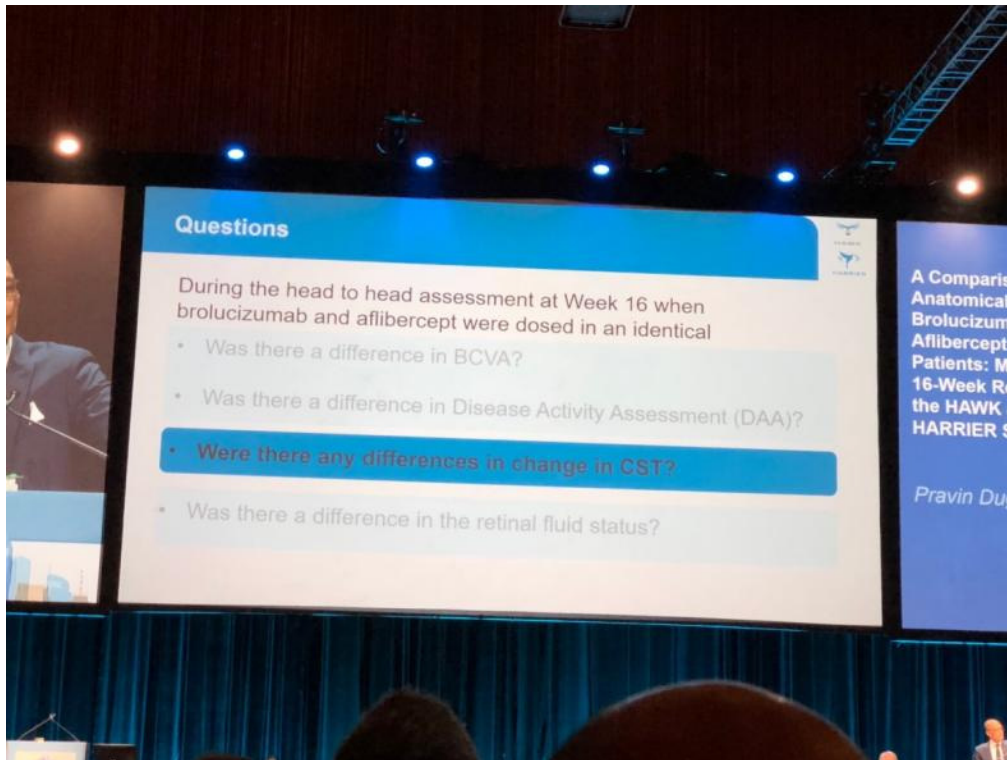
美國視網膜醫學會(American Society of Retinal Specialists, 簡稱 ASRS)是全球最大的視網膜學術組織，與包括中華民國視網膜醫學會等 59 個國家或區域的視網膜醫學會都有合作關係。ASRS 相當活躍，每年都會針對視網膜專家會員的治療意見與偏好進行問卷調查，並發表 Preference and Trend Survey (PAT Survey)。此外，ASRS 網站也提供各國會員豐富的學術資源，包括 Retina Image Bank 等。今年 7 月 20 日到 25 日於加拿大溫哥華會議中心，舉辦第 36 屆年會。為了發表研究論文海報、持續吸收新知、提升專業學能與醫療服務品質，因次報名參加本次 ASRS 年會



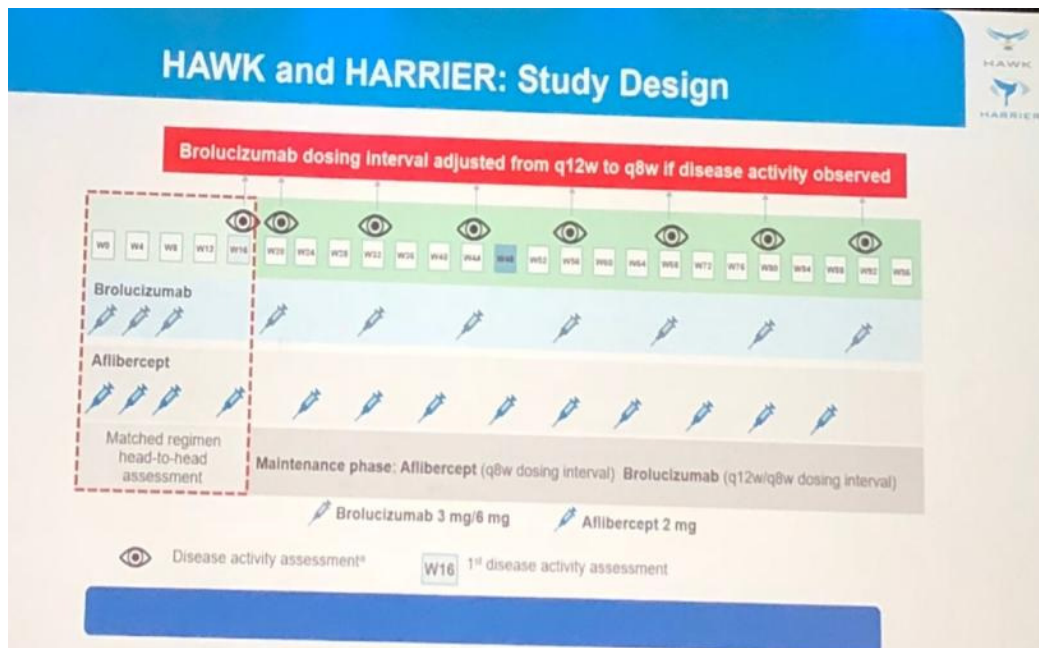
貳、過程

ASRS 年會是視網膜次專科性質的會議，學術課程、社交活動與餐點均安排精緻，雖然規模與參與人數無法與 AAO 年會涵蓋全部眼科次專科的大

型會議相比，但也減少課堂間跑堂穿梭於廣大會議中心的困擾。每日課程多在六點前結束，隨後大會安排的 Welcome reception 及 Gala Dinner 都令人印象深刻，遇到了從臺灣來的老朋友也認識了國外的新朋友。此外，高緯度的溫哥華在傍晚 7 點依舊陽光燦爛，好幾次下課後，便與一同與會的熊夢平醫師與詹維鈞醫師漫步在最宜人居的溫哥華，分享當日心得。



一、在 Neovascular AMD Symposium 中, Dr. Pravin Dugel 發表了最新一代血管內皮生長因子拮抗劑(anti-vascular endothelial growth factor; anti-VEGF agents) Brodalumab 的第三期臨床試驗(HAWK & HARRIER studies)在前 16 週的研究結果。在 2017 年紐奧良 AAO 年會時, Dr. Dugel 已經發表了 HAWK 與 HARRIER 48 週的試驗結果, 發現相較於對照組接受 Aflibercept q8w 治療, Brodalumab q12w 治療後視力進步的程度沒有顯著差異, 但殘存有視網膜積液的比例較對照組少了三至四成。這次報告的 16 週資料的意義在於, 這段期間內可以說是 dosing interval 匹配的 head to head 比較。不論 Aflibercept 與 Brodalumab 都是先接受三針 loading dose 注射, 在第 16 週時, 接受第一次的疾病活性評估檢查。



Brolucizumab: Novel Single-Chain Antibody Fragment

Drug	Aflibercept	Ranibizumab	Unlicensed Bevacizumab	Brolucizumab
Format ¹⁻⁵	VEGFR1/2-Fc fusion protein	Fab Fragment	Full Antibody (IgG1)	Single-Chain Antibody Fragment
Molecular Structure				
Molecular Weight ¹⁻⁵	97-115 kDa*	≈ 48 kDa	≈ 149 kDa	26 kDa
Clinical Dose ^{2,3,5-7}	2.00 mg	0.50 mg	1.25 mg	6.00 mg
Equivalent Molar Dose	1.0	0.5-0.6	0.4-0.5	11.2-13.3

*Molecular weight expressed as a range to reflect glycosylation status. CH, constant heavy; CL, constant light; Fab, fragment, antigen-binding; Fc, fragment crystallizable; IgG, immunoglobulin G; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; VH, variable heavy; VL, variable light.
 1. Aflibercept [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2016. 2. Eylea [package insert]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc; 2017. 3. Avastin [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2017. 4. Holz FG, et al. Ophthalmology. 2016;123:1085-1089. 5. Dugel PU, et al. Ophthalmology. 2017;124:1296-1304. 6. ATTT Research Group. N Engl J Med. 2011;364:1897-1908. 7. IVAN Study Investigators. Ophthalmology. 2012;119:1399-1411.

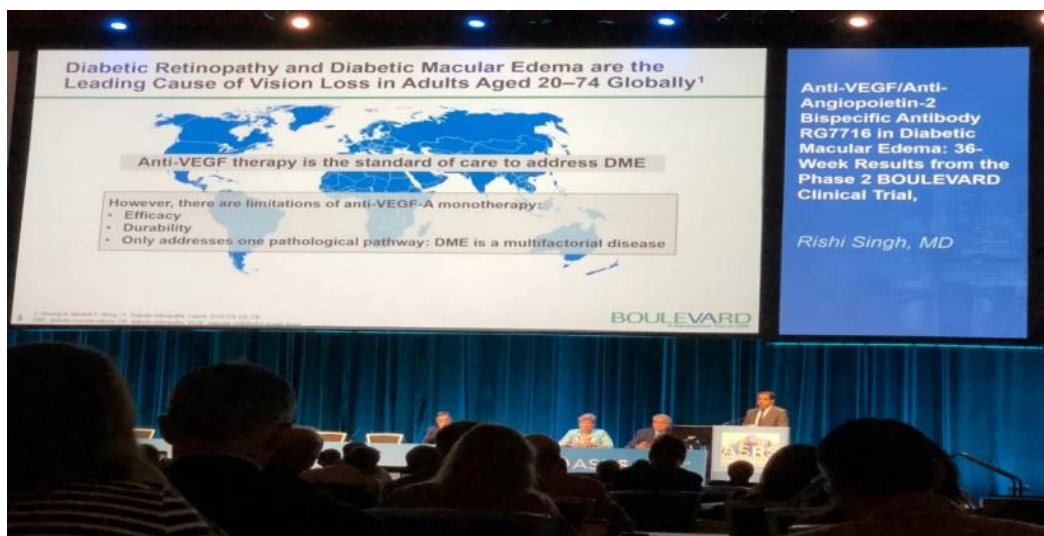
結果發現，在第 16 週不同組別間，並沒有視力顯著的差異。但是就黃斑部中心厚度與視網膜積液(intraretinal fluid and/or subretinal fluid)而言，不論是 HAWK 還是 HARRIER，都發現 6mg Brolucizumab 組都明顯優於 Aflibercept 組。另外，超過一半以上接受 Brolucizumab 治療的患者在 48 週內都可以維持每 12 週注射一次。

二、長達五年以上的臨床試驗數據顯示，注射 anti-VEGF 針數越多，則視力

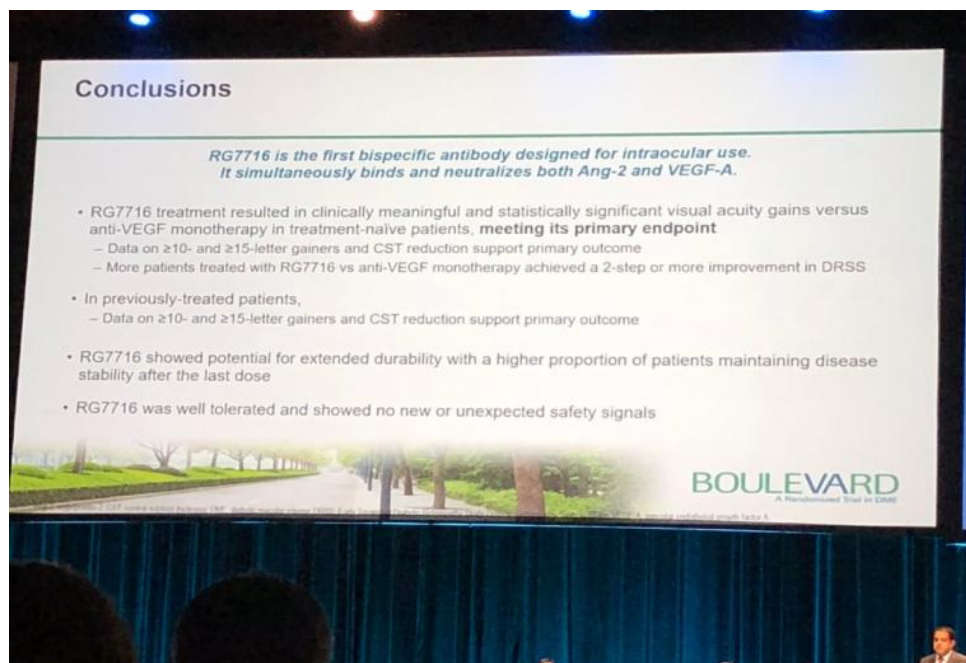
預後越好。不論是 HORIZON extension study 還是 CATT study 在第二年後 PRN 注射，參加試驗的患者在第三年與第四年的平均年注射針數，都不到五針（HORIZON 為兩針左右、CATT 為四針左右），結果平均視力在第五年時都低於最初收案時的平均視力。而 VIEW 1 extension 則是每三個月注射一次，所以第三年與第四年的平均注射針數都超過五針，在第五年的平均視力依舊比最初收案的平均視力進步 7 個字，而真實世界的狀況是否符合這些臨床試驗的觀察呢？Dr. Andrew Moshfeghi 回溯分析了 VESTRUM 資料庫，探討 neovascular AMD 患者接受 anti-VEGF 注射治療後兩年內的視力變化。結果發現第一年接受注射針數大於七針者，其視力進步較明顯(由平均 66 letters 增加到 73 letters)，而第一年小於六針者，視力一年內只增加兩個字(平均 61 letters 增加到 63 letters)。而在第二年，如果還是接受七針以上的注射，那麼視力的進步是可以維持的。反之，若在第二年針數減少到六隻以下，則視力會惡化。由此可見，真實世界的資料庫研究也與臨床試驗有相同的趨勢：視力的增加與接受注射的針數成正比關係。

三、Cilioretinal artery 對於 AMD 是否有影響？Dr. Glenn Yiu 分析了 AREDS 參加者的眼底相片，發現相對於眼底沒有 cilioretinal artery，有 cilioretinal artery 的參與者有較高的比例是在 AMD category 1 & 2，以及較低的比例在 category 3 & 4。就 choroidal neovascularization 盛行率而言，沒有 cilioretinal artery 者達到 7.6%，而有 cilioretinal artery 者則為 5.0%，兩組盛行率有顯著差異。而只有一眼有 cilioretinal artery 者，其對側眼（沒有 cilioretinal artery）發生 choroidal neovascularization 的比例較高。這樣的結果支持 AMD 的致病機轉與眼底的血流動力變化有關，cilioretinal artery 的存在能提供更多的血流供應而減少 late AMD 的發生。

四、原本寄與厚望能抑制 geographic atrophy 惡化的 Lampalizumab 注射治療，但是三期試驗 CHROMA 及 SPECTRI 解盲失敗。不過還是可以有助我們從中瞭解 geographic atrophy。Dr. Carl Regillo 分析 geographic atrophy 惡化與下列當初收案時的特質有關：較差的 low-luminance deficit (LLD)，較大面積的 geographic atrophy，位置不在 fovea，以及多發性病灶。但與年齡、性別、抽煙無關。最初視力的預測力比不上 LLD。



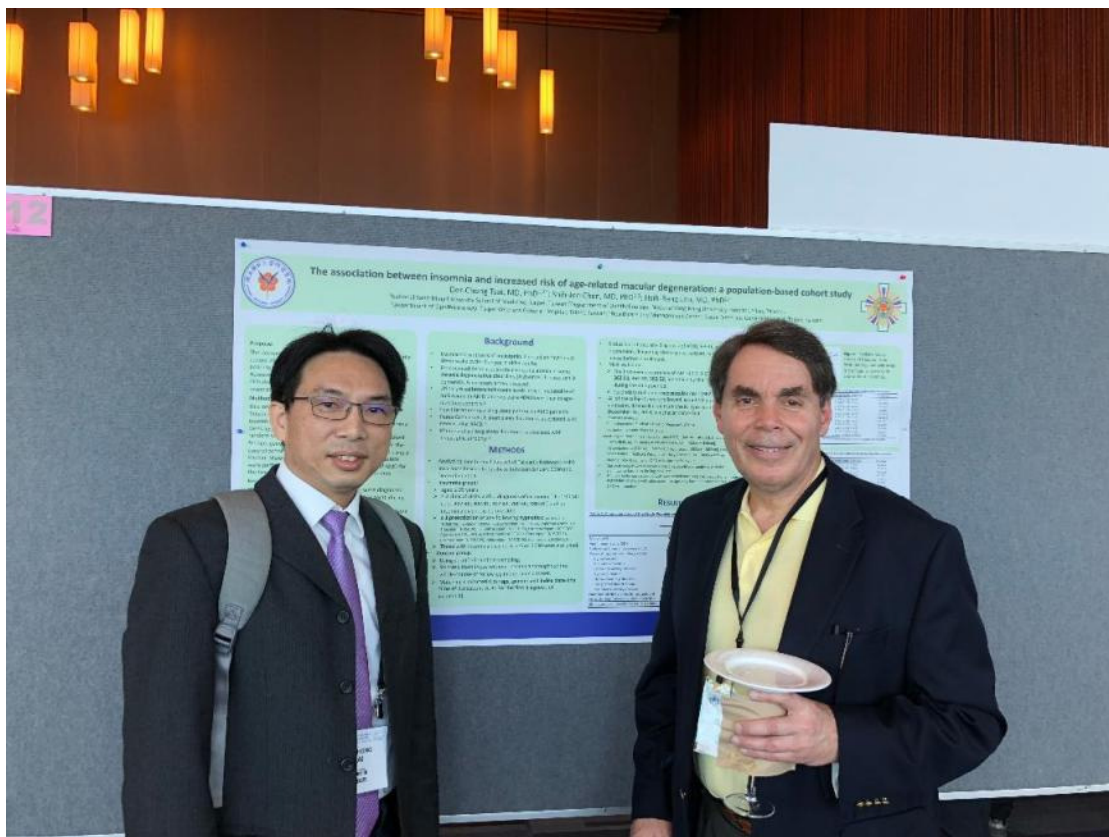
五、Dr. Rishi Singh 報告了 RG7716 使用在 diabetic macular edema 的第二期臨床試驗結果。RG7716 是一個同時能拮抗 VEGF 與 Angiopoietin-2 的抗體。在 BOULEVARD study 中，病人隨機分配到 RG7716 6 mg、RG7716 1.5mg、對照組 Ranibizumab 0.3mg 三組，各組病人都接受六針的 loading dose 注射。在第 24 週的 primary endpoint，6mg 組比對照組視力平均多增加 3.6 個字。不論病患是否曾經接受過 anti-VEGF 注射治療，6mg 組都有比較高的比例能增加十個字以上以及比較多的黃斑部水腫消褪。



六、SCORE2 是美國衛生研究院所贊助的關於 retinal vein occlusion 的臨床試驗。Dr. Ip 在會上首次發表了 secondary outcome 的結果，這是關於在前六個月治療反應不好的病患，在第 6 到第 12 個月之間第二階段治療反應。主要的發現為，當初對於 Aflibercept 反應不良的患者，在第二階段轉換為 Dexamethasone implant 治療後，其視力與 OCT 的反應接沒有明顯改善。反觀，當初 Bevacizumab 反應不良者，在隨後轉換到 Aflibercept 後，可見明顯的療效。



七、本次大會我也投稿論文海報。分析臺灣健保資料庫來探討失眠患者罹患 age-related macular degeneration 的風險。失眠與 AMD 的相似之處在於平均 C-reactive protein 濃度偏高、melatonin 及其代謝產物濃度偏低、並與心血管疾病有關。研究發現經診斷有失眠者，即便控制了年齡性別與慢性心血管疾病後，未來有顯著較高的罹患 AMD 風險 (for any AMD; adjusted hazard ratio=1.88; 95% confidence interval, 1.68-2.11; for neovascular AMD; adjusted hazard ratio=2.49; 95 CI interval, 1.78-3.48)。



參、心得：

一、玻璃體視網膜疾病的臨床診斷與處理，近年來一直有新的發展，如果只是埋首平日的醫療照顧業務，沒有及時更新相關的知識，很快就會落伍。宜蘭地區視網膜專科醫師不多，且都忙於臨床工作，平日較少有機會與其他同行專科醫師交流切磋。爲了增廣見聞，溫故知新，真的要多多參加國內外的學術會議。

二、這次參加 ASRS 年會，雖然註冊費不菲但覺得值回票價、收穫很多。除了頭尾兩天只有半天，中間四天從早上到晚，加上廠商贊助該年會舉辦的 satellite symposiums，課程非常緊湊。此外，許多活動的安排也十分貼心。例如，順暢報到流程動線與夠水準的餐食飲料點心、周延的社交活動的規劃與接送，讓與會醫師在開會期間就只要專注在上課與交流，不必太操煩其他瑣事。ASRS 也非常用心，爲了推展針對病人的問卷調查，本次大會還加這份問卷的 APP 預先置入在全新 Kindle 內，贈送給每一位與會會員，讓會員們回到自己的診間時方便幫病人施測。因爲大會的用心貼心與誠意，讓會員們都有不錯的開會體驗。

肆、建議事項

- 一、建議給予明年度眼科同仁出席國際會議的預算。
- 二、Anti-VEGF 治療目前的趨勢是 Treat-and-extend 療程。健保給付的注射針數對於一半左右的患者不敷使用。應加強衛教讓患者更了解疾病性質與目前研究成果，以增加治療意願與配合度。