

# 抗血管內皮細胞生長因子藥物於老年性

## 黃斑病變的治療

柯榮川

### 一、前言

許多導致失明的眼睛疾病主要是因為眼球內生成新的不正常血管，這種形成的過程被稱為新血管生成（neovascularization or angiogenesis）。這類的疾病被認為與血管內皮細胞生長因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的過度表現有關，近年來陸續成功的開發了血管內皮生成因子拮抗劑（anti-VEGF），使得這類疾病的治療獲得重要的進步。

### 二、新血管生成與血管內皮細胞生長因子

新血管生成主要是從現存分布的血管經由利用內皮細胞遷徙及增生所形成的新的微血管。雖然新血管生成與正常的胚胎形成（embryogenesis）有關，但是也與許多病因性的血管生成有關。例如腫瘤的生長，主要是藉由新血管生成並提供所需要的營養。許多眼睛方面的疾病也與新血管生成有關，包括老年性黃斑部病變（Age-related macular degeneration, AMD）的脈絡膜新生血管（choroidal neovascularization, CNV），糖尿病視網膜病變的視網膜新生血管（retinal neovascularization）與早產兒視網膜病變（Retinopathy of Prematurity, ROP）。

新血管生成受到許多促進生長因子與抑制生長因子調節。VEGF被發現是造成新血管生成的主因之一，VEGF包括一群結構為雙體醣化蛋白（dimeric glycoprotein）的物質，目前已知的有VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 與VEGF-E 等。其中，VEGF-A 是最早被發現，被研究最透徹，而且是最強的血管通透因子。VEGF-A 促進血管新生的機轉，主要是透過與第二型VEGF受體（VEGFR-2）的結合，經由受體在細胞內的酪胺酸激酶Flk-1活化下游的phospholipase C-gamma/ protein kinase C/ Raf/ MAPK 和PI3K/ AKT 路徑，來促成腫瘤的血管新生。通過特异性阻斷VEGF可以減少病理性新生血管形成和使異常的血管衰退。

### 三、老年性黃斑部病變（Age-related macular degeneration, AMD）

AMD與年齡有高度相關。據統計，在美國六十歲以上老人造成不可逆視力喪失的首要原因即為老年性黃斑部病變。AMD可分為二型：乾型(dry type)與溼性(wet type)，乾型AMD為眼睛逐漸產生drusen的沈積物，同時視網膜色素細胞層的色素發生改變，由於引起區域性的萎縮並進而導致嚴重的視力喪失。不幸的是目前並沒有有效的藥物或手術可以治療，不過可以提供病人弱視的檢查與評估，並建議病人使用相關光學輔具。吸煙被認為是引發AMD的危險因子，因此需要病人戒煙。另外有研究顯示眼睛營養補充劑可以延緩dry AMD的病情進

展，因此可以建議病人服用。

濕型AMD的病徵為脈絡膜新生血管，由於不正常血管於視網膜深層增生，會造成滲漏出血與纖維化，最後導致嚴重的視力喪失。雖然只有10%的AMD病人會發生脈絡膜新生血管，但是其中有90%的病人會因此發生嚴重性的視力損失。目前的治療方法有雷射光凝固療法 (Laser photocoagulation)、光動力學療法 (Photodynamic Therapy, PDT)與使用抗血管新生藥物 (Antiangiogenic agents)。

如果新增血管的位置不是在黃斑點的正中央，雷射光凝療法是最有效的方法，可直接使用雷射光凝封閉新生血管，以免病情不斷惡化。但是該方法只能針對少數非中心窩下(juxtafoveal or extrafoveal)新生血管膜加以治療，而對於佔絕大多數的中心窩下(subfoveal)新生血管膜，則因為會破壞我們視力中最敏感的中心窩部位，而不能用傳統的雷射光凝固療法加以治療。

光動力學療法是近年來對於黃斑部中心窩下新生血管膜(Subfoveal Choroidal Neovascular Membrane)的治療方式最重要的發展，該療法可以針對新生血管組織作選擇性的破壞，仍然保留正常感光細胞、色素上皮細胞或脈絡膜組織。臨床上使用光動力學療法的藥物為Verteporfin (Visudyne)，有二的大型的臨床試驗TAP與VIP皆顯示對於AMD引起的典型脈絡膜新生血管(classic CNV)與典型佔大部分型(predominantly classic) 黃斑部中心窩下 (Subfoveal) 脈絡膜新生血管有效，同時在VIP的2年研究後顯示，使用Verteporfin的PDT治療，可以有效降低潛隱型(Occlud)與非典型CNV病人惡化至中重度的視力損失。由於該藥物治療的價格昂貴，因此使用上受到一定的限制。

#### 四、抗血管新生藥物 (Antiangiogenic agents)

目前已經有許多藥物被研究於治療眼睛血管新生的疾病，其中已有2個新藥已經取得核准使用於老年性黃斑部病變。

##### 1. Pegaptanib (Macugen)

Pegaptanib 為一種寡聚核苷酸與 polyethylene glycol 共價結合體，其作用機轉為可以與細胞外的血管內皮細胞生長因子結合，抑制 VEGF 與它的接受體結合，進而抑制新血管生成與延緩視力喪失。美國 FDA 於 2004 年核准上市用於玻璃體內注射治療血管新生型之老化性視網膜黃斑區退化，每六週注射玻璃體 0.3mg 一次；少數案例產生血管水腫等過敏性或類過敏性反應，建議使用前應評估病人過敏史。

Pegaptanib是最早被FDA核准用於玻璃體內注射治療血管新生型之老年性黃斑部病變，在VISION(VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization)的臨床試驗中，1186個病人分別被每6週注射Pegaptanib (0.3mg,1mg,3mg) 或安慰藥，發現2年治療後，注射Pegaptanib的病人不分劑量高低皆有較佳的治療效果 (P<0.001)。在0.3mg的病人組，有70%的病人視力損失少於15個字母，而在安慰劑組為55% (P<0.001)。不過在這個試驗中，Pegaptanib對於視力的改善並不明顯。

## 2.Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab 屬於humanized 的單株抗體 (monoconal antibody) , 它可以與 VEGF-A結合, 並且抑制VEGF與其接受體的結合, 進而抑制新血管生成與延緩視力喪失。美國FDA於2006年核准上市用於玻璃體內注射治療血管新生型之老化性視網膜黃斑區退化, 每月注射玻璃體0.5mg一次; 另外尚有臨床試驗進行治療黃斑部水腫(macular edema)的效果評估。

有二個臨床試驗MARINA (The Minimally Classic/Occult Trial of Anti/VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) 與 ANCHOR(Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) , 每月注射ranibizumab, 顯示超過90%的病人可以穩定視力與避免中度的視力損失。另外與Pegaptanib或verteporfin PDT等治療不同的是Ranibizumab可以改善視力, 大約有30%的病人顯示實質的改善, 40%的病人可以在第二年達到視力20/40或更好。

## 3.Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab屬於humanized 的單株抗體, 可以與VEGF-A結合, 並且抑制 VEGF與其接受體的結合。美國FDA核准該藥上市用於靜脈注射治療轉移性的大腸癌。Bevacizumab在血液與水晶體中有較長的半衰期, 該藥尚未被核准用於眼睛疾病的治療, 但是有一篇發表於美國眼科醫學會2007年會中的新研究, 單一光動力療法(PDT)合併bevacizumab、triamcinolone或者bevacizumab加dexamethasone, 可以顯著延長次發於老年黃斑病變(AMD)脈絡膜新生血管(CNV)病患之視力改善。另外也有比較bevacizumab 與ranibizumab治療老年性黃斑部病變的臨床試驗在進行中。

## 4.VEGF-Trap

VEGF-Trap為一種誘捕接受體的融合蛋白, 具有VEGF接受體中VEGFR-1 與 VEGFR-2的結合部位, 因此可以有效的阻斷VEGF-A 與 PIGF的作用。該藥目前已經進行治療老年性黃斑部病變的臨床試驗。

## 五、抗VEGF藥物治療的潛在風險

抗VEGF藥物最明顯的治療風險為注射部位的副作用, 包括眼內炎(endophthalmitis)、視網膜剝離(retinal detachment)、白內障(cataract)與葡萄膜炎(uveitis), 眼內炎與視網膜剝離的發生率與其他以玻璃體注射為途徑的治療一致。在VISION試驗中, 眼睛對於pegaptanib的耐受性良好, 在第一年的每次注射的併發症發生率為眼內炎0.16%, 視網膜剝離0.08%, 外傷性白內障0.07%, 而嚴重的發炎反應並未發生在使用pegaptanib的病人身上, 僅有1%的病人有發生中度的發炎反應, 但是病人並不需要停藥。

當Bevacizumab用於靜脈注射治療癌症時, 臨床上可能會發生的全身性併發症有高血壓、增加血栓栓塞事件(thromboembolic events)的機率, 可能導致心臟衰竭或中風、腸胃道穿孔、心肌梗塞與死亡。雖然玻璃體注射ranibizumab與

pegaptanib後，可以在血液中偵測到藥物，但是其濃度已經遠小於靜脈注射的濃度。在VISION試驗2年的安全資料顯示，病人發生血栓栓塞事件、高血壓、嚴重出血或死亡的發生率並未增加。而在ANCHOR與MARINA的試驗中，病人使用ranibizumab1年後，在心肌梗塞與中風的發生率與對照組相比較似乎有稍微較高的風險性(2.9% vs. 1.3%)，廠商因此也加註警語提醒相關的醫療人員，玻璃體注射0.5mg的ranibizumab可能會增加中風的風險，尤其是在已經有發生過中風的病人。至於bevacizumab因為較缺乏大型的隨機臨床試驗的安全性資料，因此需要更多的資料來確認安全性。

## 六、結論

近幾年來抗血管內皮細胞生長因子藥物療法，已經改變舊有老年性黃斑部病變的治療準則，同時也可能對於糖尿病的視網膜病變與其他因為血管增生而引起的疾病提供治療新希望。但是對於anti-VEGF藥物療法的一些潛在性問題，仍需要提供相關說明，包括治療的循環費用、長期對於VEGF生理功能的影響與何時決定停止治療等。但是至少目前使用anti-VEGF藥物治療眼睛新血管生成的疾病被證明是有效益的。

## 七、Reference:

- Andreoli, C. M., & Miller, J. W. (2007). Anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 18(6), 502-508.
- Boyer, D. S., Antoszyk, A. N., Awh, C. C., Bhisitkul, R. B., Shapiro, H., & Acharya, N. R. (2007). Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 114(2), 246-252.
- Gragoudas, E. S., Adamis, A. P., Cunningham, E. T., Jr., Feinsod, M., & Guyer, D. R. (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 351(27), 2805-2816.
- Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. (1999). *Arch Ophthalmol*, 117(10), 1329-1345.
- Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. (2001). *Am J Ophthalmol*, 131(5), 541-560