

# Updates in nAMD management for optimal treatment outcomes

เรียบเรียงโดย: นพ.ศีตธัช วงศ์กุลศิริ

จักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านจอตาและวุ้นตา  
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



โรคจอตาเสื่อมเหตุสูงอายุ (AMD; age-related macular degeneration) เป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะบกพร่องของการมองเห็นในประชากรโลก รวมไปถึงประชากรไทย ซึ่งพบได้ร้อยละ 3 ในประชากรไทยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี AMD แบ่งได้เป็น 2 แบบหลัก คือ โรคจอตาเสื่อมเหตุสูงอายุแบบแห้ง (dry AMD) และแบบเปียกซึ่งมีหลอดเลือดผิดปกติเกิดขึ้น [wet AMD; neovascularized AMD (nAMD)] ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดในการรักษา dry AMD เพื่อให้โรคดีขึ้น แต่การใช้ยาบางชนิดอาจช่วยชะลอการดำเนินโรค ป้องกันการเปลี่ยนแปลงโรคจากแบบแห้งเป็นแบบเปียก หรือแบบที่รุนแรงขึ้นได้ ในอดีตมีการรักษา nAMD ด้วยการยิงเลเซอร์ การผ่าตัดจุดด่างพืด จนปัจจุบันได้มีการเปลี่ยนการรักษาเป็นการฉีดยาในกลุ่ม anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) เข้าวุ้นตาเป็นการรักษาหลัก ซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนมากมาย ที่มีใช้กันแพร่หลายในประเทศไทยคือ bevacizumab, ranibizumab และ aflibercept

การรักษา nAMD ด้วยการฉีดยา anti-VEGF ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ต้องได้รับการรักษาต่อเนื่อง โดยเฉพาะในช่วง 3 เดือนแรก พบว่า การได้รับยาอย่างต่อเนื่องทุกเดือนใน 3 เข็มแรก (loading phase) เป็นช่วงที่ทำให้ผู้ป่วยมีการมองเห็นที่ดีขึ้นรวดเร็ว และเข้าสู่ช่วงการรักษา ประคองการมองเห็นต่อไป แต่จากการศึกษา DIAL ยังพบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 66 ที่โรคไม่สามารถสงบได้ภายใน loading phase (persistent disease activity) การศึกษาเพิ่มเติมพบว่าผู้ที่รักษาสมาเสมอด้วยจำนวน การฉีดยาที่มากกว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการมองเห็นที่ดีกว่า และลดความหนาของจอตา central subfield thickness (CST) ได้มากกว่า เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ดีในประสิทธิภาพของยาที่มีในปัจจุบันทำให้ผู้ป่วย ส่วนใหญ่ยังต้องได้รับการฉีดยาเข้าวุ้นตาบ่อยครั้ง ในบางรายต้องการ การรักษาติดตามทุกเดือน เป็นการเพิ่มภาระทั้งด้านเวลา และค่าใช้จ่าย ทั้งด้านการเดินทาง ค่ายา รวมถึงค่าบริการทางการแพทย์ต่อผู้ป่วยและ ญาติ กระทั่งต่อเศรษฐกิจทั้งระดับครัวเรือน และระดับประเทศ รวมไปถึง

ความคับคั่งของหน่วยบริการการแพทย์ จึงมีความพยายามในการหา รูปแบบการจัดการบริหารยาโดยมีความพยายามเพื่อลดจำนวน การฉีด (number of injections) และจำนวนการพบแพทย์ (number of visits) แต่ยังคงผลสำเร็จของการเพิ่มการมองเห็นโดยเปลี่ยนจาก การบริหารยาแบบต่อเนื่องทุกเดือน (monthly injection) เป็นการบริหารยา ต่อเนื่องแบบคงที่ทุก 3 เดือน (quarterly regimen) แต่พบว่าได้ผล การมองเห็นระยะยาวไม่ดีเท่าการรักษาต่อเนื่องทุกเดือน ได้มีการศึกษา การบริหารยาแบบตามโรค (prn; pro re nata, as needed) พบว่า รูปแบบนี้แม้ลดจำนวนการฉีดยาได้ แต่จำนวนการพบแพทย์มากต้อง ได้รับการติดตามต่อเนื่องทุกเดือนเพื่อคงผลการรักษาที่ดี เป็นภาระ การเดินทางของผู้ป่วย จนในปัจจุบันมีผู้เสนอใช้รูปแบบการรักษาแบบ ยืดหดเวลา treat-and-extend ตามการเปลี่ยนแปลงของโรค เพื่อให้สมดุล ทั้งด้านจำนวนการฉีดต่อปี และจำนวนการพบแพทย์ ใช้หลักการค่อย ๆ เพิ่มการยืดเวลาห่างของการฉีดยา และการติดตามการรักษาขึ้นละ 2 สัปดาห์หากโรคสงบ และลดความห่างลงหากโรคกำเริบ ซึ่งการเพิ่ม ขึ้นละ 2 สัปดาห์ กว่าที่จะได้ระยะห่างทุก 12 สัปดาห์ก็ใช้เวลาจนถึง 36 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในชีวิตจริง (real-world study) พบว่าการรักษาให้ผลการมองเห็นที่ต่ำกว่าผลที่ได้จากงานวิจัยที่มีการควบคุม ซึ่งอาจเนื่องจากภาระดังกล่าวข้างต้นทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาในจำนวนที่น้อยกว่างานวิจัยที่มีการควบคุม ในปัจจุบันจึงมี ความพยายามในการพัฒนาชนิดใหม่เพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ มากขึ้นอยู่หลายชนิด ล่าสุด ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการ อาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เพื่อเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา nAMD ในประเทศไทยตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2564

Brolucizumab เป็นยาในกลุ่ม anti-VEGF ประกอบด้วย ส่วนของแอนติบอดีสายเดี่ยว (scFv; single-chain antibody fragment) ซึ่งได้รับการพัฒนารูปแบบของโมเลกุลให้มีขนาดเล็กแตกต่างจาก anti-VEGF เดิม โดยหวังประสิทธิภาพในการเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดีขึ้น และ

สามารถทำให้ได้ขนาดยา (molar dose) ที่เพิ่มขึ้นในปริมาตรยาเท่าเดิม โดยมีปริมาณยาต่อการฉีดหนึ่งครั้งมากกว่า aflibercept ถึง 12 เท่า เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยาในตาได้ยาวนานขึ้น จากการศึกษาในระยะก่อนคลินิกพบว่ายาเข้าสู่ชั้นจอตาได้สูงเป็น 2 เท่าของ ranibizumab ซึ่งน่าจะทำให้มีศักยภาพในการควบคุมการบวมน้ำในชั้นต่าง ๆ ของจอตาได้ดี นำมาซึ่งการมองเห็นที่ดีขึ้น

หลักฐานของประสิทธิภาพของการใช้ยา brolucizumab ในผู้ป่วย nAMD ได้แสดงให้เห็นในการศึกษาพหุสถาบันแบบสุ่มอำพรางสองฝ่าย (multi-center, randomized, double-masked trials) HAWK และ HARRIER ศึกษาเปรียบเทียบยา brolucizumab กับ aflibercept ในการรักษา nAMD ในผู้ป่วย 1,817 รายทั่วโลกเป็นเวลา 2 ปี โดยมีการศึกษาแยกแยะเป็น

HAWK ศึกษาในกลุ่มประชากรทวีปอเมริกา ออสเตรเลีย และออสเตรเลีย จำนวน 1,082 ราย สุ่มรับยา brolucizumab ขนาด 3 มก. หรือ 6 มก. หรือยา aflibercept ขนาด 2 มก. ในอัตราส่วน 1:1:1 และกลุ่ม HARRIER ศึกษาประชากรยุโรป รัสเซีย และเอเชีย จำนวน 743 ราย สุ่มรับยา brolucizumab 6 มก. หรือยา aflibercept ขนาด 2 มก. ในอัตราส่วน 1:1

โดยบริหารยาฉีดเข้าวันตาติดต่อกันเดือนละ 1 เข็ม ต่อกัน 3 เดือน (loading phase) ที่สัปดาห์ที่ 0, 4 และ 8 หลังจากนั้นประเมินผู้เข้าร่วมวิจัยที่สัปดาห์ที่ 16 คือ 8 สัปดาห์หลังฉีดยาเข็มที่ 3 โดยประเมิน activity of disease ทั้งระดับการมองเห็นที่ดีที่สุด (BCVA; best-corrected visual acuity) และการบวมน้ำในชั้นต่าง ๆ กล่าวคือ ประเมินภาพตัดขวางจอตา (OCT; optical coherence tomography) โดยดูทั้งน้ำคั่งในจอตา (IRF; intraretinal fluid), น้ำคั่งใต้จอตา (SRF; subretinal fluid) และน้ำคั่งใต้เซลล์เม็ดสีจอตา (sub-RPE fluid; subretinal pigment epithelial fluid) รวมถึงความหนาจอตา CST

โดยในกลุ่มยา brolucizumab จะวางแผนรับการรักษาต่อทุก 12 สัปดาห์ (q12w) หากโรคสงบ แต่จะได้รับการปรับลดเป็นทุก 8 สัปดาห์ (q8w) หากโรคยังไม่สงบจากการประเมินในสัปดาห์ที่ 16 ดังกล่าวข้างต้น โดยใช้เกณฑ์การลดลงของการมองเห็นตั้งแต่ 5 ตัวอักษรขึ้นไปเทียบกับ baseline BCVA หรือลดลงตั้งแต่ 3 ตัวอักษร ร่วมกับ CST เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 75 ไมครอนเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 หรือลดลงตั้งแต่ 5 ตัวอักษรเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 หรือมี IRF เกิดใหม่หรือแย่งเทียบกับสัปดาห์ที่ 12

รวมไปถึงกลุ่มที่มีโรคกำเริบระหว่างการรักษาคือ มีการลดลงของการมองเห็นตั้งแต่ 5 ตัวอักษรเทียบกับสัปดาห์ที่ 12 ในห้วงการศึกษาปีแรก หรือเทียบกับสัปดาห์ที่ 48 ในห้วงการศึกษาปีที่ 2 จะได้รับการปรับลดเป็น q8w และคงการรักษา q8w ไปจนจบการศึกษาโดยไม่มีการปรับกลับมา q12w อีก

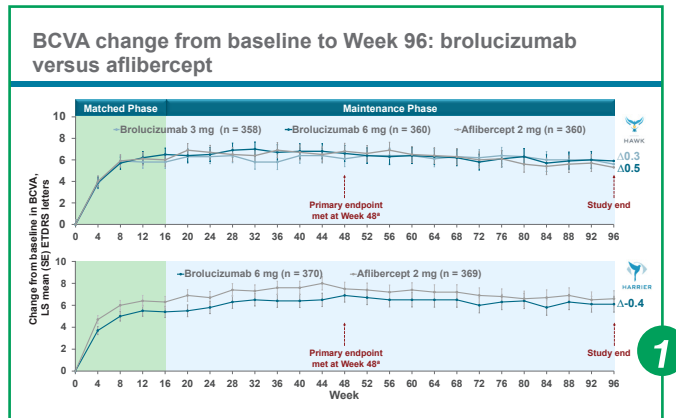
ในกลุ่ม HARRIER จะได้รับการประเมินเพิ่มเติมเพื่อพิจารณาปรับลดความถี่การให้ยาในทุกครั้งหลังการให้ยา brolucizumab แล้ว 8 สัปดาห์ [predefined disease activity assessment (DAA) visit]

สำหรับในกลุ่มยา aflibercept จะได้รับการฉีดยาแบบ q8w หลัง loading phase จนจบการศึกษา

ผลการศึกษาเป็นรูปแบบการทดสอบความไม่แยกว่า (non-inferiority trial) โดยกำหนดขอบเขตที่ 4 ตัวอักษร โดยดูค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของ BCVA จาก baseline ถึงสัปดาห์ที่ 48 เป็น primary endpoint ร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยที่สามารถคงระยะห่างของการฉีดยา brolucizumab ที่ทุก 12 สัปดาห์ได้จนครบ 48 สัปดาห์ และ 96 สัปดาห์ รวมถึงการเปลี่ยนแปลง CST ตลอดจนวิเคราะห์ผลทางกายวิภาค คือ การมี IRF/SRF และ sub-RPE fluid จากเริ่มการศึกษาถึงจบการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 96 เป็น secondary endpoints

พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยประมาณร้อยละ 25 มี BCVA มากกว่า 20/40 ผู้เข้าร่วมวิจัยมากกว่าร้อยละ 80 ในทุกขาของการศึกษาอยู่จนครบการศึกษา ผู้ที่ออกจากการศึกษาส่วนใหญ่เกิดจากเหตุผลส่วนตัวของผู้ร่วมวิจัย และผลข้างเคียง มีผู้ที่ออกจากการศึกษาในปีแรกเนื่องจากการรักษาไม่ได้ผล (lack of efficacy) โดยเฉลี่ยที่ร้อยละ 0.3 แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับ aflibercept ร้อยละ 0.8 ใน HAWK และร้อยละ 0.5 ใน HARRIER ส่วนกลุ่มที่ได้รับ brolucizumab พบเพียงร้อยละ 0.3 ใน HARRIER และไม่พบผู้เข้าร่วมวิจัยที่ออกจากการศึกษาจากการรักษาที่ไม่ได้ผลจากยา brolucizumab ในการศึกษา HAWK

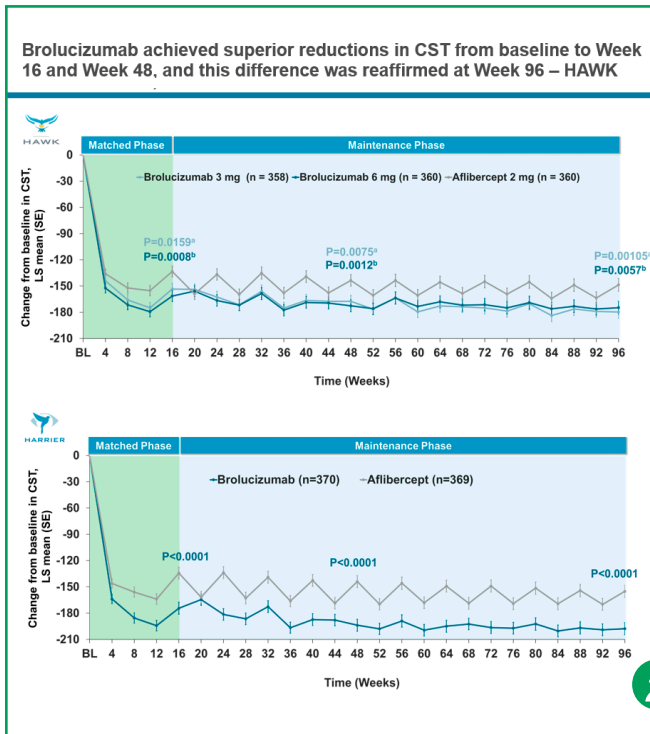
ผลการศึกษาเมื่อจบการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ ทั้งสองการศึกษา ย่อยแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ brolucizumab ในรูปแบบ non-inferiority เทียบกับ aflibercept ในการเปลี่ยนแปลง BCVA ไปในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ **ดังแสดงในรูปที่ 1**



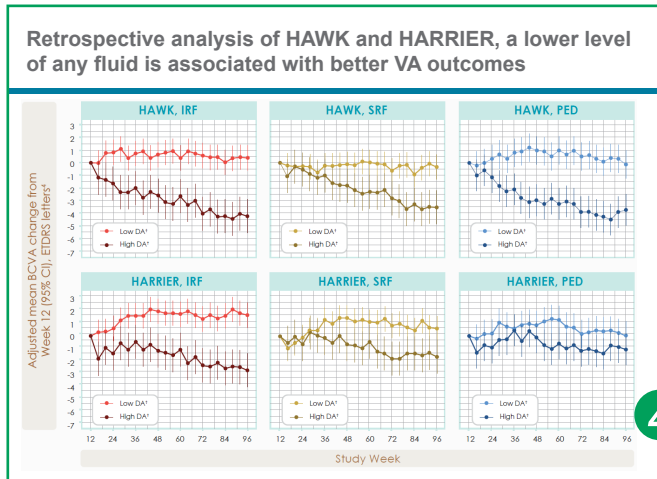
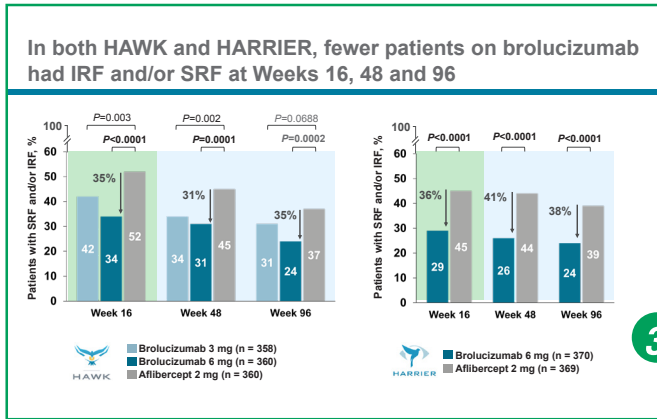
โดยสามารถเพิ่ม BCVA ได้ประมาณ 7 ตัวอักษรโดยเฉลี่ยในแต่ละขาของการศึกษา โดยไม่เกี่ยวข้องกับการมองเห็นเริ่มต้น (baseline BCVA) และอายุของผู้เข้าร่วมวิจัย และยังคงประสิทธิภาพการเพิ่ม BCVA จาก baseline ในระดับประมาณ 6 ตัวอักษรได้ในสัปดาห์ที่ 96 ผู้เข้าร่วมวิจัยใน HAWK ร้อยละ 25.2 ที่ได้รับ brolucizumab 3 มก. ร้อยละ 33.6 ที่ได้รับ brolucizumab 6 มก. และร้อยละ 25.4 ที่ได้รับ aflibercept 2 มก. มี BCVA เพิ่มขึ้นจาก baseline ตั้งแต่ 15 ตัวอักษรขึ้นไป และพบสัดส่วนดังกล่าวเป็นร้อยละ 29.3 ในผู้รับ brolucizumab 6 มก. และร้อยละ 29.9 ในผู้รับ aflibercept 2 มก. ในการวิจัยกลุ่ม HARRIER จะเห็นได้ว่าโดยเฉลี่ยแล้วผู้เข้าร่วมวิจัยเกือบร้อยละ 30 สามารถมีการมองเห็นที่เพิ่มขึ้นได้ตั้งแต่ 15 ตัวอักษรขึ้นไปที่ 48 สัปดาห์ และพบประสิทธิภาพในกลุ่มการให้ยา brolucizumab ขนาด 6 มก. มากกว่ากลุ่มที่ให้ยา 3 มก. อย่างไรก็ตาม พบมีสัดส่วนผู้เข้าร่วมวิจัย

ที่สูญเสียการมองเห็นตั้งแต่ 15 ตัวอักษรขึ้นไปประมาณร้อยละ 5 ในสัปดาห์ที่ 48 และประมาณร้อยละ 8 ของแต่ละขาของการศึกษา เมื่อสิ้นสุดการศึกษาโดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง brolicizumab กับ aflibercept

ในด้านกายวิภาคได้ศึกษาทางสถิติในรูปแบบทดสอบความเหนือกว่า (superiority testing) ใน HAWK หลังจากการศึกษาใน primary outcome ผ่านการทดสอบความไม่ด้อยกว่า ที่สัปดาห์ที่ 16 ซึ่งเป็นจุดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกขาการศึกษาได้รับการฉีดยาในจำนวน 3 เข็ม เท่ากันใน loading phase ผ่านไปแล้ว 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา brolicizumab 6 มก. มีการลดลงของ CST ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา aflibercept อย่างมีนัยสำคัญ และผลนี้ยังคงอยู่ไปถึงสัปดาห์ที่ 48 และ 96 **ดังแสดงในรูปที่ 2**

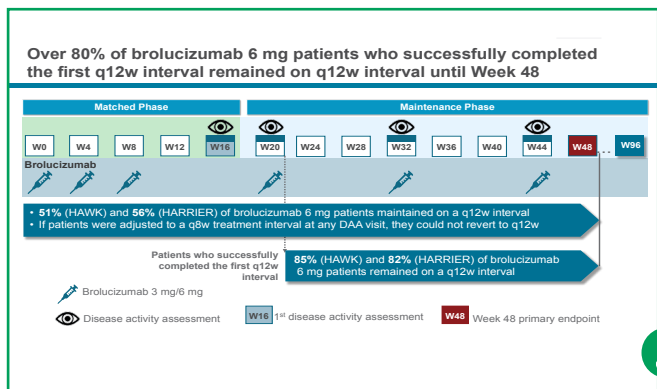


เมื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพในการทำให้จอตาแห้งพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา brolicizumab มี IRF/SRF คงอยู่ในอัตราที่น้อยกว่า กลุ่มที่ได้รับยา aflibercept ตลอดการศึกษาในทั้งสองการศึกษาย่อยอย่างมีนัยสำคัญ หรือแปลอีกนัยหนึ่งคือ brolicizumab มีความสามารถทำให้จอตาแห้งในสัดส่วนที่มากกว่า aflibercept ดังแสดงในสัปดาห์ที่ 16 สัปดาห์ที่ 48 และยังคงประสิทธิภาพในรูปแบบเดียวกันในสัปดาห์ที่ 96 โดยเห็นความแตกต่างได้ชัดเจนเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ brolicizumab 6 มก. กับกลุ่มที่ได้รับ aflibercept **ดังแสดงในรูปที่ 3** สันนิษฐานสมมุติฐานที่ว่า ขนาดที่เล็กของ brolicizumab ทำให้ได้ความเข้มข้นของยามากขึ้น เพิ่มการซึมผ่านสู่เนื้อเยื่อได้ดีขึ้น และการควบคุมโรคได้ดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาว่าความเร็วของการแห้งของจอตา (early fluid-free status) สัมพันธ์กับการมองเห็นที่เพิ่มขึ้น จึงมีความเป็นไปได้ว่า brolicizumab อาจทำให้การเพิ่มขึ้นของการมองเห็นได้มากกว่า **ดังแสดงในรูปที่ 4**



ในส่วนของ sub-RPE fluid พบว่ากลุ่มที่ได้รับ brolicizumab ขนาด 6 มก. มี sub-RPE fluid คงอยู่ในอัตราที่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aflibercept อย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 16 และ 48 แต่ความแตกต่างนั้นลดลงในสัปดาห์ที่ 96 และไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับ brolicizumab 3 มก. กับ aflibercept

หากพิจารณาถึงความสามารถในการเพิ่มระยะเวลาระหว่างการฉีดยา brolicizumab พบว่ามีความน่าจะเป็นที่จะคงการฉีดยา q12w ตั้งแต่หลัง loading phase จนจบการศึกษาปีแรกได้ประมาณร้อยละ 50 ในทุกขาการศึกษา โดยพบประสิทธิภาพในกลุ่มการให้ยาในขนาด 6 มก. มากกว่ากลุ่มที่ให้ยาขนาด 3 มก. และสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่โรคสงบตั้งแต่สัปดาห์ที่ 20 หรือสัปดาห์ที่จะเริ่มการฉีดวงรอบ q12w เข็มแรกจะมีความน่าจะเป็นที่ผู้เข้าร่วมวิจัยนั้นจะคงการฉีด q12w ไปจนจบปีแรกได้มากกว่าร้อยละ 80 **ดังแสดงในรูปที่ 5**



หากมองคาดการณ์ในระยะยาว ระดับความน่าจะเป็นที่จะคง q12w ไปจนถึงจบ 2 ปีสูงถึงร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้รับยา brolucizumab 6 มก. (ร้อยละ 45.4 ใน HAWK และร้อยละ 38.6 ใน HARRIER) แต่หากดูเฉพาะกลุ่มที่สามารถคง q12w ได้จนจบปีแรก จะมีโอกาสคงความห่างระดับนี้ไปจนครบปีที่ 2 ได้มากกว่าร้อยละ 75 (ร้อยละ 81.5 ใน HAWK และร้อยละ 75.4 ใน HARRIER) โดยได้ผลของการมองเห็นที่ไม่ด้อยกว่า และการห่างของจอตาที่เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ aflibercept ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเราสามารถคาดการณ์การบริหารยาว่าผู้ป่วยน่าจะสามารถรับยาในระยะห่างที่สั้น (q8w) หรือยาว (q12w) เพื่อให้ได้การมองเห็นที่ดีได้ตั้งแต่จบ loading phase และคาดการณ์ระยะยาวเมื่อได้รับการรักษาสิ้นสุดปีแรก เพื่อกำหนดแนวทางการรักษาเฉพาะรายในระยะยาวได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งรูปแบบ q12w นั้นจะลดภาระในการเข้าพบแพทย์ และลดจำนวนการฉีดยาได้ปีละ 2 ครั้ง เมื่อเทียบกับ q8w

จากการศึกษาด้านความปลอดภัยของยาพบว่าผลข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ brolucizumab กับกลุ่มที่ได้รับ aflibercept อย่างไรก็ตาม พบว่ามีการเกิดการอักเสบในลูกตา (IOI; intraocular inflammation) คือการอักเสบของยูเวีย (uveitis) การอักเสบของม่านตา (iritis) เป็นส่วนใหญ่ และหมายรวมถึงการพบการอักเสบในลูกตาชนิดอื่นตั้งแต่ส่วนหน้าที่พบ keratic precipitate, เซลล์ในช่องหน้าลูกตา ในวุ้นตาจนถึงส่วนหลังที่เกิด chorioretinitis ซึ่งพบในกลุ่มที่ได้รับ brolucizumab โดยพบมากในกลุ่มขนาด 6 มก. รายงานใน HAWK ร้อยละ 4.7 ในขณะที่กลุ่ม aflibercept ใน HAWK พบได้เพียงร้อยละ 0.6 แต่ใน HARRIER พบว่ามีอัตราการเกิดกลุ่มการอักเสบจากทั้งสองขาน้อยกว่าร้อยละ 1 กล่าวคือ พบ uveitis ในกลุ่ม brolucizumab 6 มก. ที่ร้อยละ 0.8 แต่ไม่พบในกลุ่ม aflibercept และในทางกลับกันพบ iritis ในกลุ่ม aflibercept ร้อยละ 0.3 แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับ brolucizumab โดยครึ่งหนึ่งของ IOI ที่พบในการศึกษารวมเกิดอาการภายใน 12 สัปดาห์แรกหลังการเริ่มฉีดยา และร้อยละ 74 พบภายใน 6 เดือนแรก โดยในผู้เข้าร่วมวิจัยที่มี IOI ส่วนมากได้รับการรักษาต่อเนื่องด้วยยาเดิม จนจบการศึกษา การอักเสบอยู่ในระดับไม่รุนแรงและรักษาให้หายได้ด้วยยาหยอด steroid และยาฆ่าเชื้อ โดยไม่มีผลสืบเนื่องระยะยาว พบอุบัติการณ์การลดลงของการมองเห็นมากกว่า 5 ตัวอักษรที่เกี่ยวข้องกับ IOI เพียงร้อยละ 0.95 คือ 7 รายในกลุ่มที่ได้รับ brolucizumab โดย 4 รายในจำนวนนี้เกิดหลอดเลือดแดงจอตาอุดตัน (RAO; retinal artery occlusion) มีการศึกษา real-world ในผู้ได้รับการฉีด brolucizumab 10,458 ราย พบการเกิด IOI ร้อยละ 0.46 โดยพบว่าผู้ที่เคยมีประวัติ IOI หรือหลอดเลือดจอตาอุดตัน (RVO; retinal vascular occlusion) รวมถึง retinal vasculitis มาก่อนมีโอกาสเกิด IOI หลังการฉีดยา brolucizumab ร้อยละ 3.97 ซึ่งมากกว่าผู้ที่ไม่เคยมีประวัติถึง 10 เท่า (ร้อยละ 0.32) ด้วยเหตุผลทางด้านความปลอดภัยอาจพิจารณาไม่ใช้ยาในผู้ที่มีหรือเคยมีการอักเสบในลูกตา หรือเคยมีการอักเสบที่สงสัยว่าจะเกิดจากยา brolucizumab และแจ้งผู้รับการรักษาถึงการสังเกตอาการอักเสบ เช่น การมองเห็นลดลง ปวดตา ตาแดง แพ้แสง เพื่อให้ได้รับการตรวจรักษาอย่างทันทั่วถึง

โดยสรุปในปัจจุบันการรักษา nAMD ใช้การรักษาด้วย anti-VEGF เป็นหลัก brolucizumab เป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนใหม่ และเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา nAMD ซึ่งมีการศึกษายืนยันถึงประสิทธิภาพและอาจให้หลักการบริหารยาแบบ q12w และปรับลดเป็น q8w ตามลักษณะการตอบสนองของผู้ป่วย เพื่อให้การรักษาที่มีสมดุลในเรื่องของจำนวนการฉีดยาที่ไม่มากเกินไป มีแผนการติดตามผู้ป่วยที่ชัดเจนและไม่บ่อยเกินไปจนเป็นภาระให้แก่ผู้ป่วยและญาติ รวมถึงหน่วยบริการทางการแพทย์ โดยคงประสิทธิภาพในการรักษาด้านการเพิ่มการมองเห็นและคุ้มครองทางกายวิภาค อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องคำนึงถึงความปลอดภัยจากผลข้างเคียงที่รายงาน แต่จากการศึกษา real-world พบอุบัติการณ์ไม่มากนัก การทำเวชปฏิบัติยังต้องคำนึงถึงความสมดุลระหว่างผลเสียจากตัวโรคที่แย่ง ควบคุมไปกับผลดีและผลเสียจากการรักษาในรูปแบบต่าง ๆ

#### References

1. Tan, et al. DIALS study: predictors of persistent disease activity following anti-VEGF loading dose for nAMD patients. Oral presentation at EURETINA Meeting, 5-8 September 2019, Paris, France.
2. Gillies MC, et al. Macular atrophy in neovascular age-related macular degeneration: a randomized clinical trial comparing ranibizumab and aflibercept (RIVAL study). *Ophthalmology*. 2019; 1-13.
3. Teo, et al. RAMPS study: impact of sub-optimal treatment on 12 month outcomes in the treatment of nAMD. Oral presentation at EURETINA Meeting, 5-8 September 2019, Paris, France.
4. Nguyen, et al. Brolucizumab: Management of Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2020;127(7):963-76.
5. Tietz J, Schmid G, Konrad J, et al. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1501.
6. Dugel P, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol*. 2020;127(1):72-84.
7. 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 Jan;128(1):89-99.
8. Nakamoto D, Gaudio PA. Chapter 19: Medical Management of Ocular Inflammation. *Ocular Inflammatory Disease and Uveitis Manual: Diagnosis and Treatment*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010;210-27.
9. Monés J, Srivastava SK, Jaffe GJ, et al. Risk of Inflammation, Retinal Vasculitis, and Retinal Occlusion-Related Events with Brolucizumab: Post Hoc Review of HAWK and HARRIER. *Ophthalmology*. 2021 Jul;128(7):1050-9.
10. Baumal CR, Bodaghi B, Singer M, et al. Expert Opinion on Management of Intraocular Inflammation, Retinal Vasculitis, and Vascular Occlusion after Brolucizumab Treatment. *Ophthalmol Retina*. 2021 Jun;5(6):519-27.