



Tren Terapi Age-Related Macular Degeneration

Alicia Pricelda
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Dahulu penyakit retina memiliki prioritas rendah dalam strategi pencegahan kebutaan di negara berkembang karena masih jarang dikenal sebagai penyebab kebutaan, peralatan belum cukup canggih, dan kurangnya tenaga medis sub-spesialistik penyakit retina. Seiring kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi, penyakit retina saat ini diketahui merupakan salah satu penyebab kebutaan utama terutama pada anak. Masih belum banyak pilihan terapi penyakit retina, tetapi pasien berhak mendapatkan diagnosis yang akurat, penjelasan yang baik, dan prognosis yang jelas. Artikel ini membahas salah satu penyakit retina, yaitu *age-related macular degeneration* (AMD), pengobatan yang tersedia dan yang sedang dikembangkan.

Kata kunci: *Age-related macular degeneration*, AMD, kebutaan, penyakit retina.

ABSTRACT

Previously, retinal diseases had low priority in preventing blindness strategies in developing countries because they are rarely known as the cause of blindness, no available sophisticated diagnostic equipment, and also lack of medical personnel with sub-specialties in retinal diseases. With the advancement of science and technology, retinal disease is now currently known as one of the main causes of blindness, especially in children. Limited therapies are currently available, but patients still deserve an accurate diagnosis, good explanation, and a clear prognosis. This article discusses one of the retinal diseases : age-related macular degeneration (AMD), its existing and emerging treatments. **Alicia Pricelda.**

Trends in Age-Related Macular Degeneration Therapy

Keywords: *Age-related macular degeneration*, AMD, blindness, retinal diseases

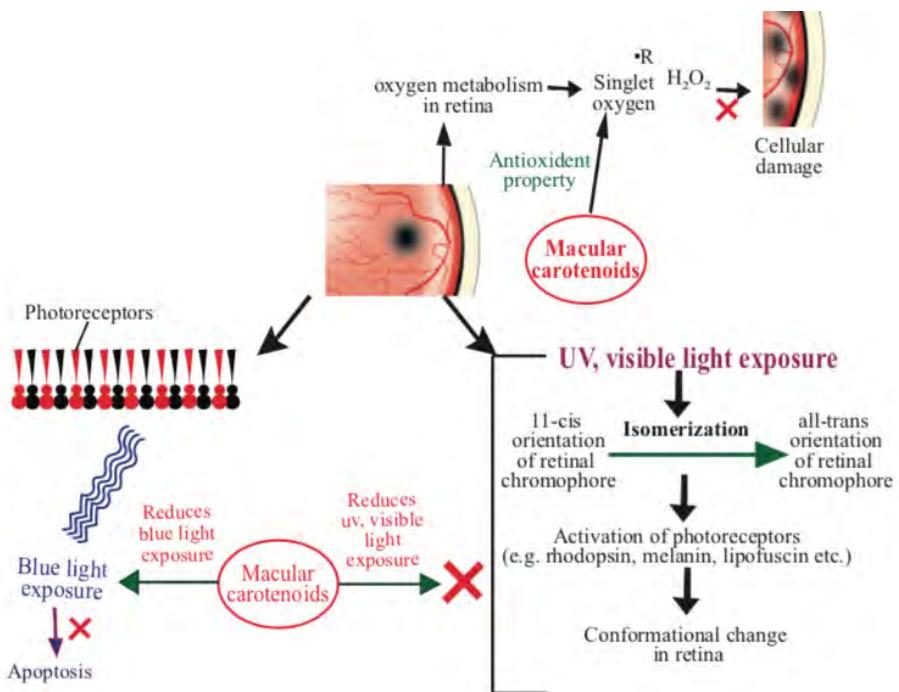
PENDAHULUAN

Dahulu penyakit retina memiliki prioritas rendah dalam pencegahan kasus kebutaan; namun seiring dengan kemajuan teknologi dan pengetahuan, penyakit retina telah menjadi salah satu fokus dalam tatalaksana pencegahan kebutaan permanen.¹ Beberapa penyakit retina antara lain *age-related macular degeneration* (AMD), *diabetic retinopathy* (DR), dan *retinal vein occlusion* (RVO).^{1,2} Ketiga penyakit retina ini dapat mengakibatkan kebutaan permanen, namun sampai saat ini pengobatan untuk menghentikan progresivitasnya masih terbatas.² Salah satu pengobatan saat ini khususnya pada penderita AMD, yaitu anti-VEGF, meskipun belum sepenuhnya dapat mencegah kebutaan.² Artikel ini membahas pilihan terapi pada AMD.

AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Epidemiologi

Age-related macular degeneration (AMD) adalah penyebab paling umum kebutaan di negara maju pada individu berusia 60 tahun



Gambar 1. Peranan lutein dan zeaxanthin sebagai antioksidan⁶

Alamat Korespondensi email: alicia.pricelda@kalbe.co.id



OPINI



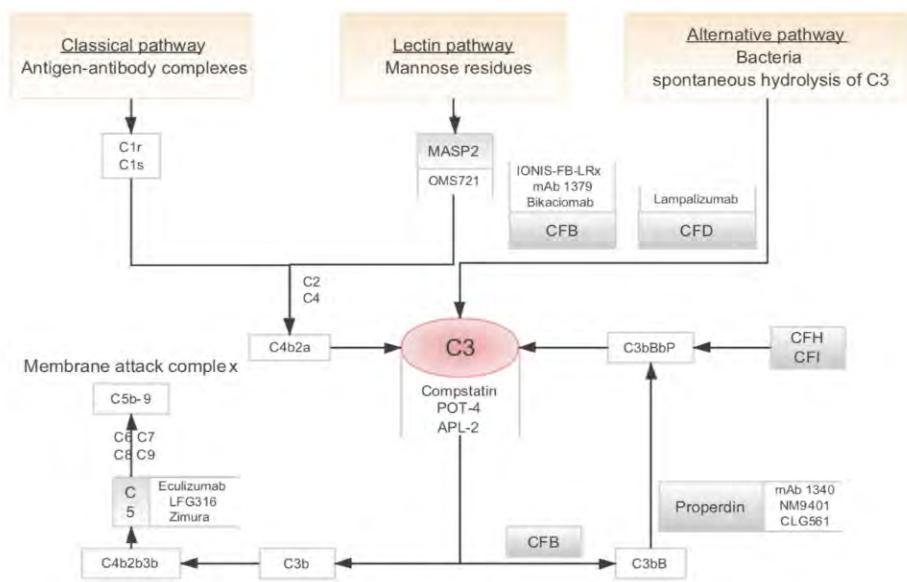
ke atas.^{1,2} AMD dapat perlahan berkembang dari AMD awal (*early AMD*) ke AMD menengah (*intermediate AMD*) dan AMD lanjut (*late AMD*).² Di Amerika Serikat, jumlah pasien meningkat dari 9,1 juta orang pada tahun 2010, diperkirakan hingga 17,8 juta pada tahun 2050.² Situasi di Eropa lebih buruk dengan jumlah penderita mencapai 59 juta pada akhir tahun 2020.^{2,3}

Klinik

Pasien AMD sering merasakan penurunan penglihatan akut dan bertambah parah pada satu atau dua mata, memberat di ruangan redup.^{2,4} Pasien juga akan mengeluh distorsi pandangan atau *metamorphosia* terutama jika melihat garis, atau struktur keramik lantai.⁴ Pasien juga mengeluh sulit mengenali wajah.⁴ Pada stadium awal atau *early AMD* pasien bisa tidak memiliki gejala apapun atau asimtotik.⁴ Pada tahap *late AMD* penurunan penglihatan terjadi sangat cepat dan progresif; kemampuan membaca akan turun sangat cepat dalam hitungan hari.⁴

Diagnosis

Diagnosis dan manajemen AMD biasanya dengan pemeriksaan rutin mata seperti pemeriksaan lapangan pandang, *visual acuity*,



Gambar 2. Complement Pathway⁶

funduskopi, *optical coherence tomography* (OCT), dan *fluorescein angiography* (untuk membantu tata laksana *late AMD*).^{2,4} OCT adalah pemeriksaan invasif yang dapat menilai kondisi makula.⁴

Terapi

Terapi yang tepat tergantung stadium

AMD.^{2,4,5} Pada seluruh stadium dianjurkan menghindari faktor risiko seperti merokok karena dapat meningkatkan progresivitas AMD.⁵ Suplementasi penting seperti pada hasil AREDS (*age related eye disease study*), yaitu studi acak terkontrol yang meneliti efek suplementasi terhadap penyakit AMD selama bertahun-tahun.² AREDS1 pertama

Table . Complement therapeutics in clinical trials

Drug	Target	Administration	Company	Status	Primary outcome	ClinicalTrial.gov
Zimura	CS	Intravitreal	Ophthotech Corporation	Phase II recruiting (In combination with Lucentis). Phase II active	Safety, mean rate of change in GA measured by FAF	NCT03362190 NCT02686658
Compsuon (POT-4, AL 78898A)	C3	Intravitreal	Apefts (Potential Pharmaceuticals, Inc. Alton research)	Phase I completed Phase II completed	Safety Mean reduction from baseline in central subfield retinal thickness at week 4; Incidence of special events	NCT00473928 NCT01157065
AMY-101	C3	Subcutaneous or intravenous	Amyndas Pharmaceuticals SA	Phase I completed	Safety up to 21 days after treatment	NCT03316521
LFG316	CS		Novalurus Pharmaceuticals	Phase I completed Phase II completed	GA lesion growth measured by FAF from baseline to day 505 and 337	NCT01527500 NCT02515942
IONIS-FB-LRx (ISIS 696844)	CFB	Subcutaneously	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	Phase II withdrawn	Percent change in plasma complement factor B level up to 86 weeks	NCT0344644
Eculizumab	CS	Intravenous	Alexion Pharmaceuticals	Phase I completed	Growth of GA and decrease in drusen volume in 6 months	NCT00935883
AAVCAGsCD59	MAC	Intravenous	Hemera biosciences	Phase I active, not recruiting	Safety	NCT03144999
APL-2	C3	Intravenous	Apellis Pharmaceuticals, Inc.	Phase III recruiting	Change from baseline to month 12 in total area of GA lesion(s) measured by FAF	NCT03525600
CLG561	Properdin	Intravenous	Alcon Research Novartis Institutes for BioMedical Research	Phase II completed (monotherapy and in combination with LFG316)	Change in GA lesion size from baseline to Day 337 measured by FAF Safety	NCT02515942
Lampalizumab (FCFD4514S)	CFD	Intravenous	Hoffmann-La Roche	Phase II completed	Change from baseline in GA area measured by FAF at year 1	NCT02247479

Abbreviations: GA geographic atrophy; FAF, fundus autofluorescence

Gambar 3. Komponen anti-complement dalam uji coba⁶



OPINI



kali menemukan komponen vitamin C, E, *betacarotene*, dan *zinc* memiliki efek positif dalam menekan progresivitas AMD.^{2,4} Namun, setelah beberapa penelitian, *betacarotene* dikatakan dapat meningkatkan risiko kanker paru sebesar 18% pada perokok.² Semenjak saat itu dilakukan AREDS2 yang mengganti *betacarotene* dengan *lutein* dan *zeaxanthin* serta omega-3.² *Macular carotenoid (lutein zeaxanthin)* memiliki efek *blue light filter*, menekan radikal bebas, dan menjaga kualitas penglihatan.⁶ Oleh karena itu, *lutein* memiliki peranan mencegah AMD dan/atau *age-related cataract*.⁶ Suplementasi ini memiliki efek pada stadium *intermediate* AMD tetapi tidak pada *early* dan *late* AMD.²

Anti-VEGF

Terapi *wet* AMD saat ini adalah dengan anti-VEGF yang ditemukan sejak 2006.^{2,4} Beberapa anti-VEGF yang digunakan meliputi *ranibizumab*, *aflibercept*, *bevacizumab*, dan lainnya.² Meskipun beberapa anti-VEGF memiliki mekanisme berbeda, namun

semua memiliki tujuan yang sama, yakni memblok *vascular endothelial growth factor* (VEGF).² VEGF adalah *pro-angiogenic factor* yang merangsang pertumbuhan pembuluh darah baru dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga membuat ekstravasasi plasma ke dalam parenkim retina.² Terapi anti-VEGF ini harus berulang dalam periode setidaknya pada 1 tahun pertama sejak terdiagnosis AMD.²

Anti-Complement

Terapi *late* AMD (*dry*) masih belum tersedia.^{2,4} Beberapa terapi *dry* AMD tidak menghasilkan perbaikan signifikan.⁴ Para peneliti menemukan sejumlah banyak *complement* di dalam drusen pasien *dry* AMD, sehingga *anti-complement* sedang menjadi fokus pengembangan terapi *dry* AMD.^{6,7}

Complement pathway terdiri dari 3 pathways, yakni *classical pathway*, *lectin pathway*, dan *alternative pathway*. Mengingat peranan faktor *complement* pada *dry* AMD, beberapa

peneliti mengembangkan penelitian pengobatan yang dapat mengurangi faktor *complement* tersebut pada pasien AMD; antara lain *Compstatin*, *POT-4*, *Eculizumab*, dan lainnya yang menargetkan jenis *complement* yang berbeda.⁵ Adanya *anti-complement* diharapkan mampu mengurangi faktor *complement* penyebab progresivitas pada *dry* AMD.⁵

Simpulan

Terapi AMD yang paling penting adalah mencegah progresivitas menuju *late* AMD yang memiliki prognosis penglihatan buruk.² Suplementasi untuk AMD sesuai rekomendasi AREDS2, yaitu vitamin C, E, *zinc*, *lutein*, dan *zeaxanthin*.² Terapi *late* AMD saat ini adalah beberapa pilihan anti-VEGF dengan mekanisme yang sama.² Saat ini sedang dikembangkan *anti-complement* untuk menghambat *complement pathways* pada *dry* AMD.^{7,5}

DAFTAR PUSTAKA

1. David Y. Retinal disease and vision 2020. J Community Eye Health. 2003;16(46):19-20.
2. Camelo S, Latil M, Veillet S, Dilda PJ, Lafont R. Beyond AREDS formulaitions, what is next for intermediate age related macular degeneration (iAMD) treatment? Potential benefits of antioxidant and anti-inflammatory apocarotenoids as neuroprotectors. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:4984927. doi:10.1155/2020/4984927.
3. Rupert R. Cause of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidables blindness in relation to vision 2020: The right to sight: An analysis for the global burden of disease study. Lancet Glob Health. 2021;9:144-60. doi:10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
4. Fatima T, Asim K, Anika T, Hasan M. A mechanistic review of b carotene, lutein, and zeaxanthin in eye health and disease. Antioxidants. 2020;9(11):1046. doi: 10.3390/antiox9111046.
5. Andreas S. The diagnosis and treatment of age-related macular degeneration. Dtsch Arztebl Int. 2020;117(29-30):513-20.
6. Jiali W, Xiaodong S. Complement system and age related macular degeneration: Drugs and challenges. Drug Design, Development, Therapy 2019;13:2413-25.
7. Schimdt U, Garcia A, Gerendas B, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of Retinal Specialists. Ophthalmologica Guideline 2019;242:123-62.