

Potensi Teprotumumab dalam Pengobatan Penyakit Mata Tiroid Aktif (TED)

Dewi Samudra Putri Aliffa Rukmana^{1*}, Rani Nurmala Ramzi, Jevon Dhuarte, Fitra Jaya, Santi Anugrahsari

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

²Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

³Bagian Mata, Rumah Sakit Umum Daerah Koja, Jakarta Utara.

Abstrak

Penyakit Mata Tiroid (TED) adalah kondisi medis yang melibatkan pembengkakan pada otot, jaringan, dan lemak sekitar mata. Hal ini dapat mengakibatkan gejala serius termasuk penglihatan ganda dan penurunan penglihatan. Teprotumumab adalah terapi inovatif yang menghambat reseptor insulin-like growth factor 1 (IGF-1R) dan telah disetujui untuk pengobatan TED. Teprotumumab bekerja dengan mengurangi peradangan dan gejala TED. Kajian farmakokinetik menunjukkan bahwa obat ini dapat diberikan secara efektif melalui infus intravena. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa Teprotumumab dapat mengurangi proptosis, diplopia, dan aktivitas klinis TED secara signifikan. Literatur review ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas teprotumumab dalam mengelola TED. Metode penelitian menggunakan literatur review, sumber literatur dipilih melalui pencarian di internet menggunakan artikel dalam database jurnal-jurnal penelitian pada Google Scholar dan Pubmed. Tinjauan dilakukan pada 8 jurnal yang terpilih, seluruh artikel menunjukkan bahwa teprotumumab menghasilkan peningkatan signifikan dalam proptosis, penurunan Clinical Activity Score (CAS), dan perbaikan kualitas hidup pada pasien TED. Terapi ini terbukti efektif pada berbagai kelompok pasien, termasuk yang memiliki penyakit TED yang berlangsung lama dan yang tidak merespons terhadap terapi lain. Hasil ini mengindikasikan bahwa Teprotumumab memiliki potensi dalam mengelola TED, memberikan alternatif yang efektif selain tindakan bedah. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memahami sepenuhnya mekanisme dan potensi Teprotumumab dalam pengobatan TED.

Kata Kunci: IGF-1R, pengobatan TED, penyakit Mata Tiroid Aktif (TED), Teprotumumab

The potential of Teprotumumab in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease (TED)

*Corresponding Author :Dewi Samudra Putri Aliffa Rukmana

Corresponding Email : dewi.102019093@civitas.ukrida.ac.id

Submission date :November 1st, 2023

Revision date : April 20th, 2024

Accepted date : July 30th, 2024

Published date :August 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Dewi Samudra Putri Aliffa Rukmana^{1*}, Rani Nurmala Ramzi, Jevon Dhuarte, Fitra Jaya, Santi Anugrahsari



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Active Thyroid Eye Disease (TED) is a medical condition involving swelling of the muscles, tissues, and fats around the eyes. This can lead to severe symptoms, including double vision and vision loss. Teprotumumab is an innovative therapy that inhibits the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) and has been approved for treating TED. Teprotumumab works by reducing inflammation and TED symptoms. Pharmacokinetic studies indicate that this drug can be effectively administered via intravenous infusion. Various studies have shown that Teprotumumab can significantly reduce TED's proptosis, diplopia, and clinical activity. This literature review aims to determine the effectiveness of teprotumumab in managing TED. The research method used a literature review; literature sources were selected through internet searches using articles in research journal databases on Google Scholar and Pubmed. The review was conducted on 8 selected journals; all articles showed that teprotumumab resulted in significant improvement in proptosis, decreased Clinical Activity Score (CAS), and improved quality of life in TED patients. This therapy has proven effective in various patient groups, including those with long-standing TED and those unresponsive to other treatments. These results indicate that Teprotumumab has the potential to manage TED, providing an effective alternative to surgery. Further studies are needed to understand the mechanism and potential of Teprotumumab in TED treatment fully.

Keywords: Active Thyroid Eye disease (TED), IGF-1R, TED treatment, Teprotumumab

How to Cite :

Rukmana, D. S. P. A., Ramzi, R. N., Dhuarte, J., Jaya, F., & Anugrahsari, S. (2024). Potential of Tepezza (Teprotumumab) in the Treatment of Active Thyroid Eye Disease (TED). *Jurnal MedScientiae*, 3(2) : 120 - . Available from : <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3010>
DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i2.3010>

Pendahuluan

Penyakit Mata Tiroid Aktif (TED) merupakan suatu kondisi medis yang melibatkan pembengkakan pada otot, jaringan, dan lemak di sekitar mata, hal ini dapat mengakibatkan gejala seperti sakit mata, kemerahan, bengkak, penglihatan ganda, dan dalam kasus yang parah, dapat terjadi kehilangan penglihatan, sering kali terkait dengan gangguan autoimun.^{1,2}

Insiden kasus TED berkisar 1,9 kasus per 10.000 populasi per tahun.³ Gejala awal TED termasuk tanda-tanda peradangan yang aktif, termasuk mata merah, rasa sakit di sekitar dan di belakang mata, serta pembengkakan dan kemerahan di sekitar mata. Kemajuan dari peradangan ini sering kali menyebabkan perubahan yang signifikan pada lemak dan otot di sekitar mata, yang mengakibatkan mata menjorok ke depan (proptosis) dan/atau penglihatan ganda (diplopia), dan dalam kasus yang mengancam penglihatan, dapat terjadi tekanan pada saraf optik dan masalah pada kornea.⁴ TED dapat didiagnosis ketika terdapat retraksi kelopak mata yang jelas, adanya tambahan fungsi atau regulasi tiroid yang abnormal, eksoftalmus, disfungsi saraf optikus, atau keterlibatan otot ekstraokular (EOM), dan dengan menyingkirkan penyebab lain sebagai perancu. Selama bertahun-tahun, pengobatan TED telah menjadi fokus penelitian yang intensif dengan tujuan untuk menemukan terapi yang efektif dan inovatif.⁵

TED adalah kondisi yang disebabkan oleh peradangan pada area orbital karena aktivasi fibroblas. Berbagai model yang diusulkan untuk menjelaskan proses patogeniknya, namun penelitian terbaru menekankan pentingnya fibroblas CD34+ dalam kasus ini. Sebagai respons terhadap sinyal molekuler, fibroblas ini berubah menjadi adiposit dan miofibroblas. Fibroblas CD34+ juga menghasilkan tiroglobulin, *Tiroid Stimulating Hormone* (TSH), serta peptida terkait tiroid lainnya. Molekul-molekul sinyal ini merangsang reseptor TSH dan kompleks faktor pertumbuhan yang mirip dengan insulin I (IGF-1), yang kemudian mempengaruhi proses adipogenesis dan sintesis asam hialuronat di dalam orbit. Hal ini menyebabkan peningkatan jumlah jaringan adiposa di area orbital serta penyerapan glikosaminoglikan dalam *Eksternal Ocular Movement* (EOM),

mengakibatkan pembesaran volume jaringan lunak dan, akibatnya, peningkatan kemacetan dan tekanan intraorbital yang merupakan temuan karakteristik dalam kasus TED.⁵

Pada penelitian oleh Yin *et al.* (2012) diperoleh kesimpulan bahwa kecenderungan genetik khusus tidak dapat diidentifikasi pada pasien dengan TED. Penyakit ini lebih dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan modifikasi epigenesis. Terdapat berbagai faktor risiko yang berhubungan dengan TED. Yang paling umum adalah jenis kelamin perempuan lebih banyak karena risiko penyakit autoimun yang lebih tinggi.⁶ Namun, faktor risiko yang paling signifikan dan dapat diubah adalah kebiasaan merokok. Risiko TED dapat meningkat tujuh hingga delapan kali lipat pada perokok.⁷ Selain merokok, faktor risiko lain yang dikenal untuk pengembangan dan progresi TED meliputi pengobatan dengan yodium radioaktif, karena dapat menyebabkan kesulitan dalam mempertahankan tingkat hormon tiroid yang seimbang.⁵

Pasien yang mengalami TED aktif dan progresif dapat diberikan berbagai jenis pengobatan. Terapi ini meliputi berbagai intervensi, mulai dari penggunaan tetes mata yang mengandung pelumas, pemberian glukokortikoid sistemik, hingga mungkin memerlukan prosedur bedah dekompresi orbital dalam situasi darurat.⁴ Salah satu terobosan signifikan dalam penanganan TED adalah Teprotumumab. Teprotumumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat *insulin-like growth factor 1 receptor* (IGF-1R), merupakan terapi modifikasi pertama yang disetujui untuk pengobatan penyakit mata tiroid (TED) di Amerika Serikat. Pada uji klinis, Teprotumumab adalah sebuah agen biologis yang efektif dalam memperbaiki peradangan pada mata, termasuk mata menonjol, penglihatan ganda, dan kualitas hidup yang berhubungan dengan TED.⁶

Pada pasien TED, IGF-1R diregulasi dalam fibroblas jaringan orbital, memungkinkan penargetan reseptor secara selektif untuk mengurangi peradangan dan gejala TED.⁸ Teprotumumab diberikan secara intravena selama satu jam setiap tiga minggu dengan total delapan infus (10 mg/kg berat badan untuk infus pertama, 20 mg/kg untuk infus berikutnya).⁹ Farmakokinetik Teprotumumab dikarakterisasi dengan baik

pada pasien dengan TED, dan secara umum konsisten dengan antibodi IgG1 lainnya. Khasiatnya konsisten di seluruh rentang paparan dengan profil keamanan yang dapat ditoleransi dengan baik yang mendukung regimen dosis saat ini untuk pasien TED.⁷

Beberapa penelitian menunjukkan kemanjuran dan keamanan Teprotumumab dalam pengobatan TED. Perbaikan gejala yang paling menonjol terlihat pada hilangnya proptosis, diplopia subjektif, dan peradangan jaringan lunak. Meskipun hasil yang disebutkan di atas adalah yang paling umum, obat ini juga dapat menyebabkan pengurangan penumpukan volume otot ekstraokular dan lemak orbital akibat diagnosis TED, dengan satu penelitian menunjukkan penurunan yang signifikan dalam volume otot ekstraokular pada enam pasien setelah menggunakan obat tersebut selama 24 minggu.¹⁰

Penelitian lain menunjukkan bahwa sebagian besar pasien, setelah menyelesaikan pengobatan dengan Teprotumumab, memiliki perbedaan 3 atau 4 mm dari awal. Berdasarkan hasil yang disebutkan di atas, kemanjuran Teprotumumab sebanding dengan operasi dekompresi orbital.¹² Obat ini juga efektif pada populasi pasien yang beragam, dengan hasil yang serupa terlihat tanpa memandang jenis kelamin atau status merokok individu, dan durasi penyakitnya.¹² Penelitian ketiga melaporkan bahwa respon diplopia terlihat pada 68% pasien yang hidup dengan TED aktif setelah pengobatan dengan teprotumab dibandingkan dengan 29% dari mereka yang diobati dengan plasebo.¹³

Tinjauan literatur ini menggali studi-studi mengenai peran teprotumumab terhadap TED aktif. Tinjauan literatur ini akan mengulas keefektifitasan Teprotumumab dan meninjau hasil klinis yang menonjol. Di samping itu, tinjauan ini juga akan menekankan kontribusi penting Teprotumumab dalam meningkatkan kualitas hidup bagi individu yang menderita TED. Melalui analisis menyeluruh terhadap perkembangan ini, diharapkan bahwa tinjauan ini dapat memberikan pandangan yang mendalam tentang manfaat potensial yang dimiliki teprotumumab dalam mengelola TED dan memberikan kontribusi positif terhadap pemahaman dan penanganan penyakit mata yang kompleks ini.

Metodologi

Metode yang digunakan dalam *literature review* ini menggunakan artikel dalam *database* jurnal-jurnal penelitian dengan dilakukan pencarian melalui internet. *Database* internet yang digunakan adalah melalui *Google Scholar* dan *Pubmed* dengan menggunakan kata kunci: “teprotumumab”, dan “*active thyroid eye disease*”. Kriteria inklusi dari literatur ini adalah artikel berbahasa Inggris, tahun publikasi 10 tahun terakhir, jenis artikel yang dipakai adalah publikasi hasil penelitian. Sedangkan, kriteria eksklusi dari literatur ini ialah duplikasi, dan hanya abstrak atau tidak ditemukan *full text*. Setelah diterapkan kriteria inklusi dan eksklusi, ditemukan 8 artikel yang dianalisis secara komprehensif terkait kesesuaian topik, metode penelitian yang digunakan, sampel, hasil dan luaran serta keterbatasan seperti tersaji dalam Tabel 1.

Hasil

Tabel 1. Efektivitas Teprotumab terhadap Active Thyroid Eye Disease

Penulis	Judul penelitian	Metode Penelitian	Subjek	Hasil
Kahaly <i>et al.</i> (2021) ⁹	<i>Teprotumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up result from two randomized, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials</i>	RCT	Terdiri dari 84 pasien yang diberi Teprotumumab dan 87 pasien yang diberi plasebo	Pasien yang menerima Teprotumumab lebih banyak mencapai pengurangan proptosis minimal 2 mm pada minggu ke-24 dibandingkan plasebo (65 [77%] dari 84 pasien yang diberi Teprotumumab vs 13 [15%] diberi plasebo; perbedaan pengobatan bertingkat 63%, 95% CI 51–75; p<0,0001). Penilaian <i>post-hoc</i> terhadap hasil gabungan menunjukkan bahwa pencapaian ini terjadi pada 68 (81%) pasien kelompok Teprotumumab dan 38 (44%) kelompok plasebo (NNT 2,5; perbedaan pengobatan 40%, 95% CI 26 –53, p<0,0001). Selama studi 24 minggu, dibandingkan dengan plasebo, terdapat peningkatan sedang hingga besar dengan Teprotumumab untuk skor total GO-QOL (19 vs 6, p<0,0001), skor visual (20 vs 7, p=0,0003), dan skor penampilan (18 vs 6, p=0,0003), masing-masing yang dipertahankan selama masa tindak lanjut.
Douglas <i>et al.</i> (2020) ¹⁰	<i>Teprotumab for the treatment of active thyroid eye disease</i>	RCT	42 pasien menerima plasebo dan 41 pasien yang menerima Teprotumumab	Pada minggu ke 24, persentase pasien dengan respons proptosis lebih tinggi dengan Teprotumumab dibandingkan dengan plasebo (83% [34 pasien] vs. 10% [4 pasien], P<0,001), dengan jumlah yang dibutuhkan untuk pengobatan 1,36. Semua hasil sekunder secara signifikan lebih baik dengan Teprotumumab dibandingkan dengan plasebo, termasuk respons keseluruhan (78% pasien [32] vs. 7% [3]), CAS 0 atau 1 (59% [24] vs. 21% [9]), perubahan rata-rata pada proptosis (-2,82 mm vs. -0,54 mm), respon diplopia (68% [19 dari 28] vs. 29% [8 dari 28]), dan perubahan rata-rata pada GO-QOL secara keseluruhan skor (13,79 poin vs. 4,43 poin) (p≤0,001 untuk semua).
Smith <i>et al.</i> (2017) ¹⁴	<i>Teprotumab for thyroid - associated ophthalmopathy</i>	RCT	45 pasien menerima plasebo dan 42 pasien yang menerima Teprotumumab.	Berdasarkan hasil 29 dari 42 pasien yang menerima Teprotumumab (69%), dibandingkan dengan 9 dari 45 pasien yang menerima plasebo (20%), mendapat respons pada minggu ke 24 (p<0,001). Respon terapeutik muncul dengan cepat; pada minggu keenam, 18 dari 42 pasien dalam kelompok yang menerima Teprotumumab (43%) menunjukkan respons, sedangkan hanya 2 dari 45 pasien dalam kelompok plasebo (4%) yang menunjukkan respons (p<0,001).
Ugradar <i>et al.</i> (2021) ¹⁵	<i>Teprotumab for thyroid eye disease: early response is not required for benefit</i>	RCT	24 pasien menerima plasebo dan 24 pasien menerima Teprotumumab dengan mengamati proptosis, diplopia, dan <i>clinical activity score</i> (CAS) pada minggu ke 12 dan 24.	Dari 24 pasien yang menerima Teprotumumab tidak mengalami penurunan proptosis yang signifikan (<2mm) dalam 12 minggu, pada 24 minggu didapatkan 15 (63%) menunjukkan perbaikan yang signifikan(>2mm). Penurunan CAS secara signifikan (>2poin) pada minggu ke 12, sebanyak 22 pasien (92%) dan pada minggu ke 24 semua pasien mencapai penurunan. Untuk tingkat diplopia pada pasien ini 22 dari 24 pasien (92%) memiliki tingkat diplopia >0 pada awal, pada minggu ke 12, 12 dari 22 (55%) mengalami perbaikan pada diplopia ≥1 kelas dan pada minggu ke 24 terdapat 16 pasien (73%) mengalami perbaikan pada diplopia ≥1 kelas. Sedangkan, pada kelompok plasebo 24 pasien tidak mengalami penurunan proptosis yang signifikan(<2mm) dalam 12 minggu, pada 24 minggu tidak ada pasien yang

Douglas <i>et al.</i> (2019) ¹⁶	<i>Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis</i>	RCT	42 Subjek menjalani pengobatan dengan Teprotumumab dan 45 pasien menjalani pengobatan dengan plasebo selama 24 minggu	menunjukkan perbaikan secara signifikan (>2mm). Penurunan CAS secara signifikan (>2poin) pada minggu ke 12, sebanyak 11 pasien (46%) dan pada minggu ke 24, 11 pasien mencapai penurunan. Untuk tingkat diplopia pada pasien ini 15 dari 24 pasien (63%) memiliki tingkat diplopia >0 pada awal, pada minggu ke 12, 3 dari 15 (20%) mengalami perbaikan pada diplopia ≥ 1 kelas dan pada minggu ke 24 terdapat 4 pasien (27%) mengalami perbaikan pada diplopia ≥ 1 kelas.
Vinson <i>et al.</i> (2022) ¹⁷	<i>Effects of Teprotumumab on patients with long-standing, active thyroid eye disease</i>	Case Series	Kelima pasien yang menderita <i>thyroid eye disease</i> (TED) dengan riwayat penyakit lebih dari 9 bulan menjadi subyek penelitian. Dalam kelompok ini, ada 2 pasien yang sebelumnya sudah menjalani terapi orbital.	Berdasarkan hasil penelitian ini, semua pasien, termasuk yang sebelumnya sudah menjalani radioterapi orbital, mengalami penurunan proptosis yang signifikan, penurunan CAS dan perbaikan dalam hal diplopia dan lagophthalmos setelah menerima Teprotumumab. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Teprotumumab mungkin menjadi terapi yang aman dan efektif untuk TED yang sudah berlangsung lama dan tidak merespon terhadap radioterapi orbital.
Diniz SB, <i>et al.</i> (2021) ¹⁸	<i>Early Experience With the Clinical Use of Teprotumumab in a Heterogenous Thyroid Eye Disease Population</i>	Cohort study	Studi ini melibatkan 21 pasien yang menderita penyakit mata gondok (<i>Thyroid Eye Disease</i> /TED) dan telah menjalani pengobatan dengan Teprotumumab.	Pengobatan dengan Teprotumumab pada pasien dengan penyakit mata gondok (TED) menghasilkan peningkatan signifikan dalam proptosis, motilitas mata, dan skor aktivitas klinis. Lebih dari 70% pasien mencapai penurunan proptosis ≥ 2 mm. Meskipun demikian, terdapat batasan pada efikasi obat ini terkait dengan beberapa karakteristik fisik TED seperti posisi kelopak mata dan strabismus.
Jain <i>et al.</i> (2020) ¹⁹	<i>Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital for volume in thyroid eye disease</i>	Retrospective study	6 pasien dengan TED aktif yang menerima Teprotumumab selama 24 minggu dan menjalani pencitraan orbital sebelum dan sesudah perawatan (CT atau MRI). Selain itu, 12 pasien non-TED (24 orbit) dianalisis sebagai kelompok kontrol komparatif.	Total volume EOM dalam setiap orbit berkurang secara nyata pasca-Teprotumumab pada semua pasien (n=6 pasien, 12/12 orbit, p<0,02). Total volume lemak orbital juga berkurang pada 11 dari 12 orbit yang diteliti (n=6 pasien, p=0,04). Peradangan EOM secara keseluruhan berdasarkan rasio intensitas sinyal MRI berkurang pada 8/8 orbit (n=4 pasien, p<0,01).

Hasil dan Pembahasan

Pemberian Teprotumumab pada pasien TED aktif dapat membuat pengurangan proptosis, penurunan *clinical activity score* (CAS), serta peningkatan pada GO-QOL (termasuk subskala fungsi visual dan skala gabungan), dan mengalami penurunan subjektif dalam penglihatan ganda yang memiliki makna signifikan secara klinis.¹⁴ Berdasarkan hasil data dari jurnal-jurnal yang dianalisis pada tabel I menunjukkan bahwa pemberian teprotumumab terbukti efektif dalam mengatasi penyakit mata tiroid aktif (TED). Dari 5 penelitian yang menggunakan metode *randomized controlled trials* menyatakan bahwa Teprotumumab memiliki efek yang menguntungkan bagi penderita TED aktif.^{9,10,16} Hasil akhir yang paling penting dalam penelitian tentang terapi pada TED umumnya mencakup pengurangan dalam *clinical activity score* (CAS). Selain itu, tujuan sekunder biasanya termasuk perbaikan yang signifikan secara klinis dalam proptosis, lebar celah kelopak mata, skor diplopia, lagophthalmos, tingkat keparahan penyakit, perubahan pada parameter-parameter ini, volume lemak/otot di area mata, kualitas hidup, serta setiap aspek penilaian diri pasien.¹⁰

Penyakit mata tiroid adalah penyakit autoimun yang mengakibatkan peradangan di sekitar mata dan perubahan struktur jaringan yang dapat mengakibatkan proptosis yang signifikan, mempengaruhi penglihatan, bahkan dapat berpotensi membahayakan penglihatan. Bukti terkini menunjukkan bahwa autoantibodi yang ditargetkan terhadap *insulin like growth factor 1 receptor* (IGF-1R), bersama dengan *thyroid stimulating hormone receptor* (TSHR), memainkan peran penting dalam patogenesis pada individu yang rentan.¹⁶ IGF-1R ditemukan mengalami peningkatan ekspresi pada jaringan ikat orbital, serta ditemukan meningkat pada sel T dan B. Autoantibodi tipe IgG dihasilkan oleh pasien dengan penyakit Graves yang berikatan dengan IGF-1R dan memulai proses pensinyalan dari kompleks protein fisik dan fungsional TSHR/IGF-1R. Selanjutnya, penghambatan IGF-1R menggunakan inhibitor antibodi monoklonal dapat mengurangi sinyal dari TSHR atau IGF-1R.²⁰

Teprotumumab adalah antibodi monoklonal IgG1 manusia sepenuhnya yang berikatan dengan pengikat ligan (*subunit alfa*

ekstraseluler) dari IGF-1R dan memicu proses internalisasi dan degradasi dari reseptor-reseptor ini.²¹ Mekanisme kerja Teprotumumab dalam TED belum sepenuhnya terungkap. Namun, pada tingkat molekuler, dugaan penelitian menunjukkan bahwa Teprotumumab mengurangi jumlah TSHR dan IGF-1R pada sel fibrosit dan mengurangi ekspresi IL-6, IL-8, dan TNF-alpha yang dikendalikan oleh TSH.^{22,23} Berdasarkan penemuan ini, pengembangan Teprotumumab sebagai monoklonal antagonis IGF-1R menghasilkan obat pertama untuk penyakit mata tiroid yang telah disetujui oleh FDA dan telah terbukti mengurangi gejala proptosis dan diplopia.^{16,20}

Teprotumumab memiliki profil farmakokinetik yang serupa dengan antibodi monoklonal lainnya dan ditandai oleh volume distribusi yang terbatas, klirens yang lambat, dan masa paruh yang panjang.²⁴ Teprotumumab memiliki waktu paruh eliminasi selama 20 hari dengan pembersihan rata-rata 0,27L/hari.²⁵ Penjelasan fitur-fitur ini melibatkan dua jalur klirens: klirens yang dapat jenuh yang terutama aktif pada konsentrasi rendah dan diduga merupakan hasil endositosis yang dimediasi oleh reseptor, serta jalur klirens linear yang diduga melalui sistem retikuloendotelial.^{7,24} Sejauh ini, tidak ditemukan efek farmakokinetik berdasarkan usia, jenis kelamin, ras, indeks massa tubuh, kebiasaan merokok, masalah ginjal, atau penyakit hati.^{24,25} Metabolisme obat ini diduga melalui proteolisis, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut dan kemungkinan interaksi obat juga belum diteliti.²⁵ Teprotumumab diberikan tiap interval 3 minggu selama total 8 dosis. Dosis awal yang disarankan adalah 10 mg/kg, diikuti dengan 20 mg/kg untuk 7 dosis berikutnya. Obat ini diberikan secara intravena selama 90 menit untuk 2 infus pertama. Jika pasien menunjukkan respons positif pada 2 infus awal, waktu infus dapat dipersingkat menjadi 60 menit untuk 6 infus berikutnya.^{24,25} Untuk saat ini Teprotumumab hanya dapat diakses di Amerika Serikat dan sudah disetujui oleh badan pengawas obat dan makanan Amerika Serikat (FDA) sebagai pengobatan TED.

Smith *et al.* (2017), melakukan penelitian untuk menentukan kemanjuran dan keamanan Teprotumumab sebagai penghambat antibodi monoklonal manusia IGF-1R pada

pasien dengan oftalmopati aktif sedang-berat. Penelitian ini melaporkan bahwa 69% pasien yang mendapatkan Teprotumumab memberikan respon pada minggu ke 24 ($p < 0,001$). Pada minggu ke-6, 18 dari 42 pasien (43%) sudah merespon terhadap Teprotumumab, hal ini menunjukkan bahwa efek terapeutik dari Teprotumumab termasuk cepat.¹⁴

Douglas *et al.* (2019) telah melakukan beberapa penelitian yang meninjau efektivitas Teprotumumab yang dilihat dari berbagai aspek. Studi yang dilakukan oleh Douglas *et al.* (2019) pada pasien dengan penyakit mata tiroid menunjukkan bahwa penurunan proptosis (pengurangan ≥ 2 mm) terjadi pada 71,4% pasien yang mendapat pengobatan Teprotumumab, dibandingkan dengan 20% pasien yang menerima plasebo ($p < 0,001$).¹⁶ Pada penelitian Douglas *et al.* (2020) melaporkan perubahan rata-rata pada proptosis setelah diberikan Teprotumumab yaitu $-2,82$ mm dibandingkan dengan kelompok plasebo sebesar $-0,54$ mm.¹⁰ Tingkat penurunan proptosis dengan Teprotumumab yang dilaporkan disini sebanding dengan yang ditemukan pada operasi dekompresi. Douglas RS menyimpulkan bahwa hasil ini terkonfirmasi dalam uji coba Fase 3 yang sedang berlangsung, Teprotumumab dapat menjadi alternatif selain tindakan pembedahan dan potensi komplikasinya.¹⁶ Douglas *et al.* (2020) menyatakan semua hasil sekunder secara signifikan lebih baik dengan Teprotumumab dibandingkan dengan plasebo, termasuk respons keseluruhan (78% pasien [32] vs. 7% [3]), CAS 0 atau 1 (59% [24] vs. 21% [9]), respon diplopia (68% [19 dari 28] vs. 29% [8 dari 28]), dan perubahan rata-rata pada GO-QOL secara keseluruhan skor (13,79 poin vs. 4,43 poin) ($p \leq 0,001$ untuk semua).¹⁰

Begitupun hasil penelitian yang dilakukan Ugradar *et al.* (2021) menyatakan bahwa kelompok Teprotumumab memberikan hasil yang signifikan dalam mengurangi proptosis dan tanda-tanda peradangan dibandingkan dengan kelompok plasebo. Kesimpulan yang didapatkan pada penelitian ini yaitu adanya variasi waktu yang diperlukan untuk mencapai respons klinis yang signifikan terhadap Teprotumumab, di mana beberapa pasien membutuhkan periode yang lebih panjang untuk menunjukkan respons. Sehingga

pasien disarankan menyelesaikan seluruh periode pengobatan selama 24 minggu dengan Teprotumumab, bahkan jika hanya terdapat sedikit kemajuan pada tahap awal terapi.¹⁵

Berdasarkan teori yang menunjukkan bahwa perubahan struktural jaringan pada pasien dengan penyakit mata tiroid diduga terjadi karena reaksi peradangan yang diikuti dengan ekspansi *Eksternal Ocular Movement* (EOM) dan akumulasi lemak di sekitar mata. Penelitian yang dilakukan oleh Jain *et al.* (2020) membuktikan bahwa Teprotumumab mampu mengurangi tingkat peradangan dan total volume EOM pada kasus penyakit mata tiroid. Penggunaan *signal intensity ratio* (SIR) dengan menggunakan MRI telah digunakan sebagai alat untuk mengukur tingkat peradangan otot. Berkurangnya nilai SIR menandakan penurunan tingkat peradangan dan pembengkakan pada otot mata. Hasil studi Jain *et al.*, menunjukkan bahwa nilai SIR menurun pada 15 dari 16 (94%) kasus EOM setelah mendapat pengobatan.¹⁹

Efek dari penurunan peradangan juga berpengaruh pada ukuran otot mata. Penurunan terbesar terjadi pada EOM yang paling besar dan umumnya yang paling terpengaruh oleh penyakit mata tiroid, yaitu rektus inferior > rektus medial > rektus superior > rektus lateral. Penelitian yang sama juga menunjukkan penurunan rata-rata sebesar 33% pada minggu ke 24 dalam total volume EOM ($n=12$, kisaran 13%–50%). Pengurangan ini berkaitan dengan penurunan total volume EOM dan peningkatan *Clinical Activity Score* (CAS) sebagai indikator aktivitas klinis penyakit mata tiroid. Hal ini menunjukkan peningkatan tanda-tanda klinis dan gambaran peradangan, yang memberikan gambaran tentang cara kerja mekanisme anatomi terapi Teprotumumab.¹⁹ Sehingga, Teprotumumab memediasi pengurangan volume pada otot di luar mata (yang terkait dengan pengurangan proptosis dan penglihatan ganda) dan berdampak pada lemak di sekitar mata (yang mengakibatkan penurunan proptosis). Temuan ini sejalan dengan peran penting yang dimainkan oleh jalur IGF-1 dalam memelihara keutuhan dan fungsi dari kedua jenis sel, yakni sel lemak dan otot.^{10,26}

Beberapa penelitian memantau keamanan Teprotumumab termasuk efek samping yang membutuhkan perhatian khusus seperti anafilaksis, respon terhadap infus,

peningkatan kadar gula darah, kejang otot, gangguan pencernaan, dan masalah pendengaran. Doglas *et al.*, menyatakan efek samping serius jarang terjadi pada penggunaan Teprotumumab.¹⁰ Lebih dari 5% dari pasien yang menggunakan Teprotumumab mengalami gejala seperti mual (19%), kejang otot (19%), diare (14%), peningkatan kadar gula darah (12%), serta alopecia, kulit kering, gangguan pengecap, sakit kepala, sensasi kesemutan, masalah pendengaran, dan penurunan berat badan (masing-masing sekitar 7%).¹⁶ Lima individu yang menerima Teprotumumab mengalami efek samping serius seperti diare, peradangan usus, sepsis *Escherichia*, suspek ensefalopati Hashimoto, dan masalah retensi urin. Diperkirakan bahwa ensefalopati dan diare Hashimoto yang terjadi adalah kemungkinan terkait dengan obat yang sedang diuji. Tidak ada kejadian kematian yang tercatat selama penelitian.¹⁶ Sedangkan Kyle *et al.* (2022) melaporkan bahwa kram pada kaki adalah efek samping yang paling banyak dialami. Efek samping lain seperti kram perut, mati rasa, gangguan pendengaran yang memburuk, dan kuku rapuh jarang ditemukan.¹⁷ Teprotumumab tidak menunjukkan keterikatan yang terukur terhadap reseptor insulin, sehingga peningkatan kadar gula darah yang terlihat pada beberapa pasien diabetes mungkin disebabkan oleh penghambatan IGF-IR.¹⁴

Simpulan

Tinjauan literatur ini menyimpulkan bahwa Teprotumumab merupakan terapi yang efektif dalam mengatasi Penyakit Mata Tiroid Aktif (TED). Teprotumumab bekerja dengan menghambat reseptor *insulin-like growth factor 1* (IGF-1R), mengurangi peradangan dan gejala TED. Studi klinis menunjukkan bahwa Teprotumumab menghasilkan peningkatan signifikan dalam proptosis, penurunan *Clinical Activity Score* (CAS), dan perbaikan kualitas hidup pada pasien TED. Hasil ini mengindikasikan bahwa Teprotumumab memiliki potensi dalam mengelola TED, memberikan alternatif yang efektif selain tindakan bedah.

Daftar Pustaka

1. Patel A, Yang H, Douglas RS. A new era in the treatment of thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:281-8.
2. Dosiou C, Kossler AL. Thyroid eye disease: navigating the new treatment landscape. *J Endocr Soc*. 2021;5(5):bvab034.
3. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1552-65.
4. Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M, Holt RJ, Foley C, *et al.* Trends in treatment of active, moderate-to-severe thyroid eye disease in the united states. *J Endocr Soc*. 2020;4(12):bvaa140.
5. Szelog J, Swanson H, Sniegowski MC, Lyon DB. Thyroid eye disease. *Mo Med*. 2022;119(4):343-50.
6. Nie T, Lamb YN. Teprotumumab: a review in thyroid eye disease. *Drugs*. 2022;82(16):1663-70.
7. Xin Y, Xu F, Gao Y, Bhatt N, Chamberlain J, Sile S, *et al.* Pharmacokinetics and exposure-response relationship of Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor-blocking antibody, in thyroid eye disease. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(8):1029-40.
8. Park B. Tepezza approved for thyroid eye disease regardless of disease activity, duration. *Medical Professionals Reference*. 2023.
9. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):360-372.
10. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, *et al.* Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):341-52.
11. Diniz SB, Cohen LM, Roelofs KA, Rootman DB. Early experience with the clinical use of Teprotumumab in a heterogenous thyroid eye disease population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021;37(6):583-91.
12. Chiou CA, Reshef ER, Freitag SK. Teprotumumab for the treatment of mild compressive optic neuropathy in thyroid eye disease: a report of two cases. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;(22):101075.
13. Sears CM, Wang Y, Bailey LA, *et al.* Early efficacy of Teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: a multicenter study. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;(23):101111.

14. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748-61.
15. Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas RS. Teprotumumab for thyroid eye disease: early response is not required for benefit. *Eye (Lond).* 2022;36(7):1403-08.
16. Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye (Lond).* 2019;33(2):183-190.
17. Vinson KB, Kirzhner M. Effects of Teprotumumab on patients with long-standing, active thyroid eye disease. *Am J of Ophthalmol Case Rep.* 2022;26:101348.
18. Diniz SB, Cohen LM, Roelofs KA, Rootman DB. Early experience with the clinical use of Teprotumumab in a heterogenous thyroid eye disease population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2021;37(6):583-91.
19. Jain AP, Gellada N, Ugradar S, *et al.* Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease. *British J of Ophthalmol.* 2022;106:165-71.
20. Smith TJ. Insulin-like growth factor pathway and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;(12):653627.
21. Schnitzer T, Kuenkele KP, Rebers F, *et al.* Characterization of a recombinant, fully human monoclonal antibody directed against the human insulin-like growth factor-1 receptor. *European J of Cancer Supplements.* 2006;4(12):66-7.
22. Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, *et al.* Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):E1635-40.
23. Chen H, Shan SJ, Mester T, Wei YH, Douglas RS. TSH-mediated TNF α production in human fibrocytes is inhibited by Teprotumumab, an IGF-1R antagonist. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130322
24. Markham A. Teprotumumab: first approval. *Drugs.* 2020;80:509–12.
25. U.S. Food and Drug Administration. TEPEZZA (Teprotumumab-trbw) for injection, for intravenous use]. Disitasi pada tanggl 13 April 2024. Diunduh dari: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761143s000lbl.pdf
26. Chen J, VonBartheld CS. Role of exogenous and endogenous trophic factors in the regulation of extraocular muscle strength during development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(10):3538-45.