

Perbandingan Efektivitas Injeksi Agen-Agen Anti-Vegf pada Pengobatan Age-Related Macular Degeneration

Petronela Bhoko Nahak¹
Elli Arsita^{2*}
Ritsia Anindita
Wastitiamurti³

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

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

³Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Age-related Macular Degeneration (AMD) adalah salah satu penyebab utama kebutaan pada orang dengan usia > 60 tahun di negara-negara maju. Patogenesis AMD neovaskular melibatkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah koroid, yang menyebabkan hipoksia dan produksi faktor pro-inflamasi dan pro-angiogenik, terutama faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (VEGF). Pengobatan AMD neovaskular melibatkan terapi anti-VEGF, yang menghambat pertumbuhan pembuluh darah yang tidak normal. Sejumlah penelitian telah menunjukkan efektivitas dan efek samping dari masing-masing agen anti-VEGF. Kajian pustaka dilakukan dengan merangkum efektivitas dan efek samping dari masing-masing agen anti-VEGF. Metode yang digunakan adalah literature review. Jurnal dikumpulkan menggunakan Google Scholar atau Google Cendekia, PubMed dan Proquest dalam jangka waktu 10 tahun terakhir. Sebanyak 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi untuk dikaji dan diuji kelayakan dengan Ottawa score. Hasil dari tinjauan pustaka menunjukkan agen-agen anti-VEGF termasuk Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, Pegaptanib Sodium, Brolucizumab, dan Abicipar Pegol telah terbukti sama-sama efektif dalam meningkatkan penglihatan dan mempertahankan penglihatan stabil pasien AMD neovaskular. Namun, pengobatan anti-VEGF juga dapat menyebabkan efek samping seperti peradangan intraokular, peningkatan tekanan intraokular, dan masalah pembuluh darah.

Kata Kunci: *age-related macular degeneration*, agen anti-VEGF, efek samping, efektivitas

Comparative Effectivity of Anti-Vegf Agents Injection in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration

*Corresponding Author : Elli Arsita

Corresponding Email : elli.arsita@ukrida.ac.id

Submission date : March 19th, 2024

Revision date : March 21th, 2024

Accepted date : April 10th, 2024

Published date : April 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Petronela Bhoko Nahak, Elli Arsita, Ritsia Anindita Wastitiamurti



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

Abstract

Age-related macular degeneration (AMD) is one of the leading causes of blindness in people >60 years of age in developed countries. The pathogenesis of neovascular AMD involves increased choroidal vascular permeability, leading to hypoxia and the production of pro-inflammatory and pro-angiogenic factors, particularly vascular endothelial growth factor (VEGF). Treatment of neovascular AMD involves anti-VEGF therapy, which inhibits abnormal blood vessel growth. Numerous studies have demonstrated the effectivity and side effects of each Anti-VEGF agent. Based on this background, the author is interested in conducting a literature review that summarizes the effectivity and side effects of each Anti-VEGF agent. The method used was Literature Review. Journals were collected using Google Scholar or Google Scholar, PubMed and Proquest within the last 10 years. A total of 10 journals that met the inclusion-exclusion criteria were reviewed and tested for eligibility with the Ottawa score. The results of this literature review showed that anti-VEGF agents including Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept, Pegaptanib Sodium, Brolucizumab and Abicipar Pegol have been shown to be equally effective in improving vision and maintaining stable vision in neovascular AMD patients. However, these anti-VEGF treatments can also cause side effects such as intraocular inflammation, increased intraocular pressure and vascular problems.

Keywords: *age-related macular degeneration*, anti-VEGF agents, effectivity, side effects

How to cite :

Nahak PB, Arsita E, Wastitiamurti RA. Comparative Effectivity of Anti-Vegf Agents Injection in the Treatment of Age-Related Macular Degeneration. JMedScientiae. 2024 ;3(1): 54-63. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3143> DOI : <https://doi.org/10.36452-JMedScientiae.v3i1.3143>

Pendahuluan

Irreversible vision loss (IVL) atau penurunan penglihatan ireversibel merupakan suatu keadaan dimana terjadi penurunan ketajaman penglihatan sebagai akibat dari kondisi medis berat atau karena trauma mata yang progresif. Penyebab tersering kasus IVL yaitu *Age-related macular degeneration* (AMD), *glaucoma*, dan *diabetic retinopathy*.¹ *Age-related macular degeneration* (AMD) atau degenerasi makula terkait usia merupakan suatu gangguan penglihatan pada makula (sentral retina) yang sifatnya progresif atau berkelanjutan yang terjadi pada kisaran populasi usia 50 tahun ke atas.²

Di Indonesia, AMD menjadi penyebab ketiga terbanyak kebutaan setelah katarak dan masalah penglihatan yang berkaitan refraksi.¹ Lewat survei *rapid assessment of avoidable blindness* (RAAB) oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, ditemukan bahwa prevalensi kebutaan dari tahun 2014-2016 diperoleh sebanyak 3% pada populasi dengan usia \geq 50 tahun. Kasus kebutaan banyak pada usia di atas 50 tahun, dengan pembagiannya yakni sebanyak 86% dari penderita kebutaan, 80% dari penderita gangguan penglihatan sedang sampai gangguan penglihatan berat, serta 74% dari penderita gangguan penglihatan ringan.¹ Faktor risiko yang ikut memengaruhi AMD adalah usia penderita, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan AMD, kondisi bola mata, kebiasaan merokok, katarak, paparan sinar matahari, penyakit kardiovaskular, hipertensi, hiperkolesterolemia, *body mass index* (obesitas), alkohol, dan nutrisi.^{3,4}

Anti vaskular endothelial growth factor (VEGF) merupakan salah satu terapi yang dilakukan untuk mencegah kebutaan, mulai dari penyebab kebutaan akibat iskemik makula, edema makula, ataupun komplikasi dari penyakit neovaskular, serta membantu menurunkan kepadatan kapiler koroid.^{1,5} Pemakaian Anti-VEGF mengalami perkembangan dan pilihan pasien yang dapat menjalani terapi ini semakin bertambah. Mekanisme inhibitor dari VEGF adalah mengurangi permeabilitas vaskular.¹ Anti-VEGF memberikan hasil yang lebih baik dalam hal anatomi mata dan fungsi penglihatan jika dibandingkan dengan penggunaan laser.⁶ Terapi ini juga memiliki kemudahan dalam pemberian injeksi Anti-VEGF dan tingkat keberhasilan yang cukup positif.⁶ Namun, selain keuntungan, berdasarkan laporan ada juga efek samping yang dapat ditimbulkan dari agen Anti-VEGF seperti perdarahan vitreus, kerusakan lensa mata, pemisahan retina, oklusi arteri retinal sentral, perubahan morfologis pada fibroblast kornea, dan endoftalmitis.⁷

Sejumlah penelitian telah menunjukkan efektivitas dan efek samping dari masing-masing agen anti-VEGF, yakni *Bevacizumab*, *Ranibizumab*, *Aflibercept*, *Pegaptanib*, serta yang terbaru yaitu *Brolucizumab* dan *Abicipar Pegol*. Berdasarkan latar belakang ini, perlu untuk melakukan tinjauan

pustaka yang merangkum efektivitas dan efek samping dari masing-masing agen anti-VEGF.

Metodologi

Metode penulisan ini adalah *literature review*. Metode ini digunakan untuk mengumpulkan, mengidentifikasi, dan mengevaluasi mekanisme, peran, efektivitas, dan efek samping dari agen-agen anti-VEGF terhadap pengobatan *age-related macular degeneration*. Strategi yang dipakai untuk mengumpulkan data dalam kajian adalah dengan pencarian artikel dan jurnal menggunakan *Google Scholar* atau *Google Cendekia*, *PubMed* dan *Proquest*, dengan kata kunci yang digunakan yaitu “*age-related macular degeneration*, anti-VEGF, efektivitas, *Bevacizumab*, *Ranibizumab*, *Aflibercept*, *Pegaptanib*, *Brolucizumab*, *Abicipar Pegol*”.

Kriteria inklusi yang diterapkan dalam *literature review* adalah jurnal penelitian yang membahas tentang mekanisme, peran, efektivitas, dan efek samping dari agen-agen anti-VEGF yang terdiri dari *Bevacizumab*, *Ranibizumab*, *Aflibercept*, *Pegaptanib*, *Brolucizumab* dan *Abicipar Pegol* pada penderita *age-related macular degeneration*, jurnal penelitian yang diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2014-2023), tersedia dalam teks lengkap, metode *cohort* dan *case control*, serta menggunakan Bahasa Inggris. Sedangkan untuk kriteria eksklusi yang diterapkan adalah jurnal/artikel yang hanya berbentuk abstrak dan jurnal/artikel berbentuk duplikasi/plagiat, *review*, dan *literature review*.

Ottawa Score adalah skor yang digunakan untuk menilai kualitas metodologis dari studi yang dilaporkan dalam jurnal.⁸ *Ottawa Score* dapat digunakan untuk mengidentifikasi studi yang memiliki kualitas metodologis yang lebih tinggi dan dapat diandalkan dalam melakukan tinjauan literatur atau sintesis bukti. Skor ini mencakup beberapa aspek penting seperti representativitas sampel, pemilihan partisipan, pengukuran hasil, pengendalian faktor pengacau, analisis statistik, dan skor kualitas keseluruhan. Penilaian menggunakan *Ottawa Score* dapat memberikan indikasi tentang kualitas metodologis suatu studi, namun keakuratan penilaian ini tergantung pada kecermatan dan objektivitas penilai.

Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 10 studi memenuhi kriteria kelayakan dengan metode penelitian kohort. Ukuran sampel penelitian bervariasi dari 16 hingga 1.027 subjek. Dalam kajian ini membahas efektivitas dan efek samping yang dapat ditimbulkan setelah pengobatan dengan injeksi agen-agen anti-VEGF.

Studi CATT (*comparison of age-related macular degeneration treatments trials*) yang dilakukan oleh Maguire *et al.* (2016), pada 647 subjek dengan membandingkan efektivitas dari injeksi *Bevacizumab* dan *Ranibizumab*. Hasil menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dalam hasil pengobatan antara *Bevacizumab* dan *Ranibizumab*.⁹ Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah 5 tahun pengobatan dengan menggunakan *Bevacizumab* dan *Ranibizumab* dan rata-rata 11-25 kali suntikan, sebanyak 50% terjadi peningkatan ketajaman visual yaitu sebesar 20/40 atau lebih baik dan hanya sekitar 20% yang memiliki penglihatan buruk yaitu 20/200 atau lebih buruk.¹⁶ Jadwal kunjungan dilakukan setiap 4 minggu selama 104 minggu (2 tahun), setelah itu pasien dibebaskan dari kelompok pengobatan yang ditugaskan dan semua pengobatan diberikan sesuai dengan penilaian medis terbaik.

Penelitian tindak lanjut CATT dilakukan pada kunjungan tahun kelima. Hasilnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan rata-rata 1-2 baris pada penglihatan di dua tahun pertama setelah menerima 8-9 kali suntikan. Namun, pada penelitian tindak lanjut CATT di tahun kelima, terjadi penurunan rata-rata 3 huruf *baseline* pada penglihatan dibandingkan dengan penglihatan pada dua tahun pertama. Hal ini disebabkan karena pada penelitian tindak lanjut CATT, pasien yang beralih dari regimen dosis bulanan menjadi regimen dosis *pro re nata* pada tahun pertama menerima rata-rata 5-6 suntikan dan mengalami penurunan rata-rata 2-3 huruf pada penglihatan selama tahun kedua. Selama periode 3,5 tahun setelah keluar dari protokol CATT, pasien menerima rata-rata 4-5 suntikan per tahun dan rata-rata penglihatan menurun 11 huruf menjadi 59 huruf (setara dengan 20/63). Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor-faktor seperti penurunan kepatuhan pasien terhadap pengobatan dan progresi penyakit yang lebih lanjut. Hasil lain dari penelitian ini yaitu terjadi peningkatan proporsi pasien dengan ketebalan neurosensori retina kurang dari 120 μm meningkat dari 22% pada tahun kedua menjadi 36,2% setelah 5 tahun pengobatan. Prevalensi atrofi geografis juga meningkat dari 20% pada tahun kedua menjadi 41% setelah 5 tahun pengobatan, dengan peningkatan atrofi geografis subfoveal dari 6% menjadi 17%. Ukuran lesi juga mengalami peningkatan setelah 5 tahun pengobatan yaitu 13,9 mm^2 kelompok *Ranibizumab* dan 11,9 mm^2 kelompok *Bevacizumab*. Dalam penelitian ini, efek samping yang terkait dengan pengobatan yaitu kejadian *arteriothrombotic* yaitu sekitar 7,6% pada penerima *Ranibizumab* dan 4,5% pada penerima *Bevacizumab*.⁹

Hasil yang sama juga dilihat dari penelitian yang dilakukan oleh Rasmussen *et al.* (2017) pada 1.027 subjek dengan pembagian 559 pasien (616 mata) dalam kohort *Ranibizumab* dan 468 pasien

(527 mata) dalam kohort *Aflibercept* selama 1 tahun yaitu dengan membandingkan efektivitas dari kedua rejimen ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua obat tersebut memiliki efektivitas yang sama dalam meningkatkan penglihatan dan mengurangi jumlah suntikan yang diperlukan. Setelah 1 tahun pengobatan, pasien yang menerima *Ranibizumab* dengan rata-rata pemberian 8 kali suntikan mengalami peningkatan ketajaman penglihatan dari 0,23 menjadi 0,31, sedangkan pasien yang menerima *Aflibercept* dengan rata-rata pemberian 6,6 kali suntikan mengalami peningkatan dari 0,25 menjadi 0,33.¹⁰

Dalam penelitian ini, pasien yang menerima *Aflibercept* diberikan dosis awal tiga suntikan, diikuti oleh rejimen pengobatan *pro re nata* (PRN), yang berarti suntikan tambahan diberikan hanya jika ada tanda-tanda aktivitas penyakit. Di sisi lain, pasien yang menerima *Ranibizumab* juga diberikan dosis awal tiga suntikan, tetapi rejimen pengobatannya lebih sering dengan interval lebih pendek antara suntikan. Oleh karena itu, pasien dengan *Aflibercept* menerima lebih sedikit suntikan dalam satu tahun pengobatan dibandingkan dengan pasien dengan *Ranibizumab*. Namun, hasil menunjukkan bahwa kedua obat tersebut sebanding dan memiliki efektivitas yang sama dalam meningkatkan penglihatan.¹⁰

Studi tentang *Aflibercept* juga dilakukan oleh Wachtlin *et al.* (2021), pada 370 subjek selama 2 tahun untuk mengevaluasi pengaruh pengobatan teratur dengan injeksi intravitreal *Aflibercept* (IVT-AFL) terhadap hasil ketajaman visual pada pasien dengan AMD neovaskular. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menerima pengobatan teratur memiliki hasil ketajaman visual yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang menerima pengobatan tidak teratur. Pasien yang menjalani pengobatan teratur sebanyak 7 kali suntikan, memiliki peningkatan rata-rata ketajaman visual sebesar 6.1 huruf, sedangkan pasien yang menjalani pengobatan tidak teratur memiliki peningkatan rata-rata ketajaman visual sebesar 2.5 huruf.¹⁵

Tabel 1. Keuntungan dan Efek Samping Penggunaan Agen Anti-VEGF

Penulis	Sampel, Karakteristik Sample	Jenis Injeksi, Dosis, Durasi Follow-up	Hasil	Efek Samping
Maguire <i>et al.</i> (2016) ⁹	647 pasien, 419 (64,8%) perempuan, 228 (35,2%) laki-laki. Rata-rata usia 77,5 tahun	<i>Ranibizumab</i> (0,5 mg) <i>Bevacizumab</i> (1,25 mg) Durasi <i>follow-up</i> 66,5 bulan (5,5 tahun)	<ul style="list-style-type: none"> Setelah 5 tahun (11-25x suntikan), 50% pasien memiliki ketajaman visual 20/40 atau lebih baik, 20% penglihatan buruk (20/200 atau lebih buruk) Peningkatan rata-rata 1-2 baris di 2 tahun pertama setelah menerima 8-9x suntikan. Pada penelitian tindak lanjut, terjadi penurunan penglihatan rata-rata 3 huruf <i>baseline</i> Proporsi pasien dengan ketebalan neurosensori retina < 120 µm meningkat dari 22% tahun ke-2 jadi 36,2% tahun ke-5 Ukuran lesi meningkat 13,9 mm² kelompok <i>Ranibizumab</i>, 11,9 mm² kelompok <i>Bevacizumab</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Prevalensi atrofi geografis meningkat dari 20% tahun ke-2 jadi 41% tahun ke-5 Efek samping terjadi peristiwa arteriotrombotik. 7,6% pasien <i>Ranibizumab</i> dan 4,5% pasien <i>Bevacizumab</i> mengalami peristiwa arteriotrombotik.
Rasmussen <i>et al.</i> (2016) ¹⁰	1.027 pasien, 668 (65%) perempuan, 359 (35%) laki-laki. Rata-rata usia 80 tahun untuk <i>Ranibizumab</i> Rata-rata usia 79 tahun untuk <i>Aflibercept</i>	<i>Ranibizumab</i> (0,5 mg) <i>Aflibercept</i> (2,0 mg) Durasi <i>follow-up</i> 12 bulan (1 tahun)	<ul style="list-style-type: none"> Hasil visual sebanding antara <i>Ranibizumab</i> dan <i>Aflibercept</i> setelah 1 tahun pengobatan. Namun, pasien penerima <i>Aflibercept</i> membutuhkan 15% lebih sedikit suntikan dibanding <i>Ranibizumab</i> Setelah 1 tahun pengobatan, yang menerima <i>Ranibizumab</i> (rata-rata 8x suntikan) mengalami peningkatan ketajaman penglihatan dari 0,23 jadi 0,31, sedangkan pasien yang menerima <i>Aflibercept</i> (rata-rata 6,6x suntikan) dari 0,25 jadi 0,33 	Penelitian tidak melaporkan adanya efek samping dari perawatan. Namun, efek samping yang umum yaitu peradangan pada mata (konjungtivitis, blefaritis, iritis), kenaikan tekanan intraokular, perdarahan intraokular, infeksi (endoftalmitis) dan <i>retinal detachment</i> namun jarang
Inoue <i>et al.</i> (2018) ¹¹	16 pasien, 8 (50%) perempuan, 8 (50%) laki-laki. Rata-rata usia 74,8 tahun	<i>Pegaptanib sodium</i> (0,3 mg) Durasi <i>follow-up</i> 156 minggu (sekitar 3 tahun)	<ul style="list-style-type: none"> Injeksi <i>Pegaptanib sodium</i> (rata-rata jumlah suntikan 24,4 ± 4,6), efektif menjaga stabilitas penglihatan, meningkatkan ketajaman visual, menurunkan ketebalan pusat fovea Rata-rata penglihatan tajam terbaik (BCVA) meningkat secara signifikan dari 0,56 ± 0,31 jadi 0,24 ± 0,25 setelah pengobatan (<i>p</i> < 0,001) dan dipertahankan dengan baik pada 156 minggu (0,25 ± 0,28, <i>p</i> = 0,938). Rata-rata ketebalan pusat <i>foveal</i> (CFT) juga menurun signifikan dari 346 ± 111 µm jadi 232 ± 54 µm (<i>p</i> < 0,001) dan dipertahankan dengan baik pada 156 minggu (210 ± 59 µm, <i>p</i> = 0,278) 	Dalam penelitian ini, satu pasien (6,3%) mengalami efek samping pada mata berupa peningkatan tekanan intraokular (IOP). Namun tekanan tersebut berhasil dikurangi dengan obat-obatan
Dalvin <i>et al.</i> (2019) ¹²	504 pasien, 321 (63,7%) perempuan, 183 (36,3%) laki-laki. Rata-rata usia 76,5 tahun	<i>Bevacizumab</i> (1,25 mg) <i>Ranibizumab</i> (0,5 mg) <i>Aflibercept</i> (2 mg) Durasi <i>follow-up</i> 5 tahun	<ul style="list-style-type: none"> Pasien penerima injeksi anti-VEGF tidak berisiko lebih tinggi terkena stroke atau serangan jantung (MI) dibandingkan kelompok kontrol. Namun, risiko kematian lebih tinggi pada pasien penerima injeksi anti-VEGF dibandingkan sebelum menerima terapi anti-VEGF. Anti-VEGF sendiri telah terbukti meningkatkan ketajaman penglihatan dan mengurangi risiko kehilangan penglihatan pada banyak pasien. 	Tidak ada informasi spesifik efek samping dari penelitian ini. Namun, beberapa penelitian sebelumnya melaporkan beberapa efek samping terkait penggunaan injeksi anti-VEGF yaitu perdarahan intraokular, infeksi, inflamasi, peningkatan tekanan intraokular, <i>retinal detachment</i> .
Eng <i>et al.</i> (2020) ¹³	158 pasien, 99 (62,94%) perempuan, 59 (37,06%) laki-laki. Rata-rata usia 78,92 tahun	<i>Bevacizumab</i> (1,25 mg) <i>Ranibizumab</i> (0,5 mg) <i>Aflibercept</i> (2 mg)	<ul style="list-style-type: none"> Ketiga agen anti-VEGF (rata-rata jumlah suntikan 12,9 ± 6,0 kali) memiliki tingkat perkembangan cRORA (<i>complete RPE and outer retinal atrophy</i>) yang sebanding setelah 24 bulan Jumlah suntikan anti-VEGF berbanding terbalik dengan luas dan pertumbuhan cRORA. Jumlah suntikan semakin banyak, semakin kecil luas cRORA dan pertumbuhannya 	Beberapa efek samping yang umum dilaporkan yaitu infeksi endoftalmitis, perdarahan intraokular, <i>retinal detachment</i> , peningkatan tekanan intraokular

Khurana <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	1876 pasien, 1.045 (55,7%) perempuan, 831 (44,3%) laki-laki. Rata-rata usia tidak disebutkan	Durasi <i>follow-up</i> 24 bulan <i>Abicipar pegol</i> (2 mg) <i>Ranibizumab</i> (0,5 mg) Durasi <i>follow-up</i> 104 minggu (2 tahun)	<ul style="list-style-type: none"> • Penerima 11 atau lebih suntikan, luas cRORA lebih kecil dan pertumbuhannya lebih lambat dibandingkan dengan suntikan < 10 kali • <i>Abicipar</i> efektif mempertahankan penglihatan stabil, meningkatkan ketajaman visual, mengurangi ketebalan pusat retina setelah mendapat suntikan 10x tiap 12 minggu • Efektivitas <i>Abicipar</i> setara dengan <i>Ranibizumab</i>, dengan jumlah suntikan yang lebih sedikit • <i>Abicipar pegol</i> berpotensi memberikan durasi efek yang lebih lama, dan mengurangi beban pengobatan pada pasien AMD neovaskular • Kejadian peradangan intraokular lebih tinggi pada penerima <i>Abicipar</i> dibanding <i>Ranibizumab</i> 	Insiden keseluruhan peradangan intraokular (IOI) adalah 15,4%, 15,3%, dan 0,3% dari awal hingga minggu ke-52 dan 16,2%, 17,6%, dan 1,3% dari awal hingga minggu ke-104 pada kelompok <i>Abicipar</i> Q8, <i>Abicipar</i> Q12, dan <i>Ranibizumab</i> Q4
Wachtlin <i>et al.</i> (2021) ¹⁵	370 pasien, 219 (59,2%) perempuan, 151 (40,8%) laki-laki. Rata-rata usia 77,2 tahun	<i>Aflibercept</i> (2 mg) Durasi <i>follow-up</i> 24 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien yang berobat secara teratur dengan <i>Aflibercept</i> memiliki ketajaman visual yang lebih baik dibanding pasien yang berobat tidak teratur • Pasien yang berobat teratur (7x suntikan) terjadi peningkatan rata-rata ketajaman visual sebesar 6.1 huruf, sedangkan yang tidak teratur sebesar 2.5 huruf • Pasien yang naif pengobatan dan menerima pengobatan secara teratur memiliki hasil yang paling baik, yaitu peningkatan rata-rata ketajaman visual sebesar 8.0 huruf. 	Dalam penelitian ini, tidak ada informasi yang secara khusus menyebutkan efek samping yang ditimbulkan setelah pengobatan dengan intravitreal <i>Aflibercept</i>
Mukai <i>et al.</i> (2021) ¹⁶	90 pasien, 15 (17%) perempuan, 75 (83%) laki-laki. Rata-rata usia 76,2 tahun.	<i>Brolucizumab</i> (6 mg) Durasi <i>follow-up</i> 3 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • Keamanan dan kemanjuran injeksi <i>Brolucizumab</i> telah dibuktikan dalam uji klinis. • <i>Intraocular inflammation</i> (IOI) terjadi pada 16% kasus setelah injeksi <i>Brolucizumab</i> (3x suntikan) • Gejala IOI yang muncul setelah injeksi meliputi penglihatan kabur, floaters mata, nyeri mata, dan infeksi konjungtiva • IOI dengan vaskulitis atau oklusi vaskular tidak memperburuk ketajaman penglihatan 	Beberapa efek samping yang dilaporkan pada kasus IOI, seperti penglihatan kabur, floaters mata, nyeri mata, dan injeksi konjungtiva. Namun, penting untuk dicatat bahwa gejala-gejala ini terkait dengan IOI, bukan dengan injeksi <i>Brolucizumab</i> itu sendiri
Gesualdo <i>et al.</i> (2023) ¹⁷	54 pasien, 23 (42,6%) perempuan, 31 (57,4%) laki-laki. Rata-rata usia 77 tahun	<i>Brolucizumab</i> (6 mg) Durasi <i>follow-up</i> 3 bulan	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Brolucizumab</i> aman dan efektif pada pasien nAMD, memiliki durasi aksi yang lebih lama, efisien dalam mengurangi jumlah suntikan • Terdapat peningkatan yang signifikan dalam ketajaman visual terbaik yang dapat dikoreksi (BCVA) dan ketebalan retina sentral (CRT) baik pada pasien naif pengobatan maupun non-naif setelah 3x suntikan • Kejadian efek samping terkait terapi, seperti peradangan mata, juga dievaluasi dan <i>Brolucizumab</i> ditemukan aman digunakan. 	Satu pasien yang naif pengobatan mengalami uveitis anterior dan <i>intermediate</i> onset akut setelah suntikan kedua <i>Brolucizumab</i> . Pada pasien non-naif tidak mengalami efek samping selama <i>follow-up</i> .
Callanan <i>et al.</i> (2023) ¹⁸	123 pasien, 71 (57,7%) perempuan, 52 (42,3%) laki-laki. Rata-rata usia 78,3 tahun	<i>Abicipar pegol</i> (2 mg) Durasi <i>follow-up</i> 28 minggu	<ul style="list-style-type: none"> • Efektivitas <i>Abicipar</i> (5x suntikan) setara dengan aflibercept, namun lebih tinggi berisiko IOI • Hasil menunjukkan <i>Abicipar</i> yang diproduksi melalui proses manufaktur yang dimodifikasi memiliki insiden dan tingkat keparahan IOI yang lebih rendah dari penelitian sebelumnya, dari 13,1% menjadi 8,9% • <i>Abicipar</i> efektif dalam menjaga penglihatan stabil, meningkatkan ketajaman visual, dan ketebalan pusat retina 	Efek samping setelah pengobatan yaitu kejadian IOI yang lebih tinggi dibanding <i>Ranibizumab</i> . Akibatnya, FDA menolak menyetujui <i>Abicipar</i> . Namun, setelah dimodifikasi pada proses manufaktur <i>Abicipar</i> , insiden IOI dapat ditekan. Efek samping lain juga dilaporkan, <i>endophthalmitis</i> dan <i>retinal vasculitis</i> .

Pasien yang belum pernah menjalani pengobatan sebelumnya dan menerima pengobatan teratur memiliki hasil yang paling baik, dengan peningkatan rata-rata ketajaman visual sebesar 8.0 huruf. Pengobatan tidak teratur juga berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi mengalami penurunan ketajaman visual. Studi ini menekankan pentingnya pengobatan yang konsisten dan teratur bagi pasien dengan AMD neovaskular. Dalam penelitian juga tidak ada informasi yang secara khusus menyebutkan efek samping yang ditimbulkan setelah pengobatan dengan injeksi intravitreal *Aflibercept* (IVT-AFL).¹⁵

Penelitian lain juga dilakukan oleh Eng *et al.* (2020) pada 158 subjek selama 2 tahun untuk mengevaluasi perkembangan cRORA (*complete RPE and outer retinal atrophy*) setelah pengobatan dengan agen anti-VEGF (*Aflibercept*, *Bevacizumab*, dan *Ranibizumab*) pada pasien dengan AMD neovaskular. cRORA mengacu pada hilangnya epitel pigmen retina (RPE) dan lapisan retina luar secara total pada AMD. Ini adalah bentuk atrofi parah yang dapat terjadi pada makula, yang menyebabkan gangguan penglihatan yang signifikan. Hasil penelitian menunjukkan ketiga agen anti-VEGF memiliki tingkat perkembangan cRORA yang sebanding setelah 24 bulan pengobatan.¹³

Jumlah suntikan anti-VEGF memiliki hubungan terbalik dengan luas dan pertumbuhan cRORA. Jumlah suntikan semakin banyak, semakin kecil luas cRORA dan pertumbuhannya.¹³ Hasil evaluasi setelah menerima rata-rata jumlah suntikan sebanyak $12,9 \pm 6,0$ kali, 22% pasien mengalami cRORA baru dan rata-rata luas cRORA meningkat dari $1,71 \text{ mm}^2$ menjadi $2,93 \text{ mm}^2$ selama 24 bulan.⁴

Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Dalvin *et al.* (2019) pada 504 subjek selama 5 tahun untuk melihat apakah pasien AMD yang menerima ketiga injeksi ini (*Aflibercept*, *Bevacizumab*, dan *Ranibizumab*) memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap stroke, serangan jantung, atau kematian dibandingkan dengan populasi kontrol yang tidak menerima injeksi tersebut. Temuan utama dari penelitian ini adalah bahwa terapi anti-VEGF intravitreal tidak terkait dengan peningkatan risiko stroke atau infark miokard, tetapi terkait dengan peningkatan risiko kematian pada pasien AMD. Studi ini juga menemukan bahwa pasien yang menerima lebih banyak suntikan anti-VEGF memiliki risiko kematian yang lebih tinggi.¹² Namun, para penulis menekankan bahwa hasil ini harus ditafsirkan dengan hati-hati dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami hubungan antara terapi anti-VEGF dan risiko kematian pada pasien AMD neovaskular.

Selain agen anti-VEGF yang sudah dibahas yaitu *Bevacizumab*, *Ranibizumab*, dan *Aflibercept*, ada juga rejimen anti-VEGF lain yaitu *Pegaptanib*

sodium. Penelitian yang dilakukan oleh Inoue *et al.* (2015) pada 16 subjek selama 156 minggu mengevaluasi hasil jangka panjang dari penggunaan injeksi *Pegaptanib sodium* intravitreal sebagai terapi pemeliharaan untuk AMD. Hasil menunjukkan bahwa pengobatan ini efektif dalam menstabilkan penglihatan dan meningkatkan ketajaman visual terbaik yang dapat dikoreksi serta ketebalan pusat fovea setelah diberikan rata-rata jumlah suntikan sebanyak $24,4 \pm 4,6$ kali dalam 3 tahun. Pada penelitian ini, rata-rata penglihatan tajam terbaik (BCVA) meningkat secara signifikan. Selain itu, rata-rata ketebalan pusat foveal (CFT) juga menurun secara signifikan dari $346 \pm 111 \mu\text{m}$ sebelum pengobatan menjadi $232 \pm 54 \mu\text{m}$ dan dipertahankan dengan baik pada 156 minggu ($210 \pm 59 \mu\text{m}$, $P = 0,278$). Dalam penelitian dilaporkan hanya satu pasien yang mengalami efek samping yaitu peningkatan tekanan intraokular dan berhasil dikurangi dengan obat-obatan.¹¹

Ada penelitian juga terhadap anti-VEGF lain yaitu *Brolucizumab*. Penelitian dilakukan oleh Mukai *et al.* (2021) pada 90 subjek selama 3 bulan dan Gesualdo *et al.* (2023) pada 54 subjek selama 3 bulan dengan mengevaluasi hasil terapi *Brolucizumab* dan menginvestigasi risiko terjadinya inflamasi intraokular (IOI) setelah injeksi *Brolucizumab* intravitreal (IVBr) untuk pasien AMD. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Brolucizumab* merupakan pilihan pengobatan yang aman dan efektif untuk pasien dengan AMD neovaskular. Setelah mendapat sebanyak 3 kali suntikan terdapat peningkatan yang signifikan dalam ketajaman visual terbaik yang dapat dikoreksi (BCVA) dan ketebalan retina sentral (CRT) baik pada pasien yang belum pernah menjalani pengobatan sebelumnya maupun pada pasien yang sudah pernah menjalani pengobatan. Kejadian efek samping terkait terapi, seperti peradangan mata, juga dievaluasi dan *Brolucizumab* ditemukan aman digunakan.^{16,17}

Pada penelitian Mukai *et al.* (2021) dikatakan bahwa *intraocular inflammation* (IOI) terjadi pada 16% kasus setelah injeksi intravitreal *Brolucizumab* (IVBr) untuk AMD. Faktor risiko yang terkait dengan IOI setelah injeksi *brolucizumab* meliputi usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, dan riwayat diabetes.¹⁶ Gejala IOI yang muncul setelah injeksi *Brolucizumab* meliputi penglihatan kabur, floaters mata, nyeri mata, infeksi konjungtiva.⁷ Diketahui bahwa IOI dengan vaskulitis atau oklusi vaskular tidak menyebabkan gangguan penglihatan yang parah pada penelitian ini dan diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi faktor risiko potensial untuk IOI.^{16,17}

Rejimen anti-VEGF yang terakhir yaitu *Abicipar pegol*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Khurana *et al.* (2021) pada 1.876 subjek selama 104 minggu dengan mengevaluasi efektivitas dan

keamanan *Abicipar pegol* dibandingkan dengan ranibizumab pada pasien dengan AMD neovaskular, yang bertujuan untuk menilai keamanan dan tolerabilitas *Abicipar*, termasuk kejadian inflamasi intraokular dan efek samping lainnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Abicipar pegol* menunjukkan efektivitas yang baik dalam mempertahankan penglihatan stabil dan meningkatkan ketajaman visual pada pasien dengan AMD neovaskular. *Abicipar pegol* memiliki efektivitas yang setara dengan *Ranibizumab*, dengan jumlah suntikan yang lebih sedikit yang diperlukan. *Abicipar pegol* memiliki potensi untuk memberikan durasi efek yang lebih lama dan mengurangi beban pengobatan bagi pasien dengan AMD neovaskular.¹⁴

Kejadian peradangan intraokular (*intraocular inflammation*) lebih tinggi pada pasien yang menerima *Abicipar pegol* setiap 8 minggu dibandingkan dengan *Ranibizumab* setiap 4 minggu, tetapi kejadian ini menurun pada tahun kedua penelitian.¹⁴ Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Callanan *et al.* (2023) pada 123

subjek selama 28 minggu yaitu *Abicipar* memiliki efektivitas yang setara dengan *Aflibercept*, tetapi memiliki risiko inflamasi intraokular yang lebih tinggi setelah mendapat 5 kali suntikan. Penelitian ini juga mengevaluasi efek samping dan keamanan *Abicipar pegol* yang diproduksi melalui proses manufaktur yang dimodifikasi pada pasien dengan AMD neovaskular. Hasil penelitian menunjukkan *Abicipar pegol* yang diproduksi melalui proses manufaktur yang dimodifikasi memiliki insiden dan tingkat keparahan peradangan intraokular (IOI) yang lebih rendah dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Pengobatan ini juga menunjukkan efek yang menguntungkan dalam menjaga penglihatan stabil dan meningkatkan ketajaman visual dan ketebalan retina sentral. Namun, FDA menolak untuk menyetujui *Abicipar* sebagai pengobatan untuk AMD neovaskular karena kekhawatiran tentang tingkat IOI.¹⁸

Tabel 2. Keuntungan dan Efek Samping Penggunaan Agen Anti-VEGF

Agen Anti-VEGF	Keuntungan	Kerugian
<i>Bevacizumab</i>	<ul style="list-style-type: none"> Efektif dalam mengurangi pembengkakan makula dan memperbaiki penglihatan pada pasien dengan nAMD dan edema makula diabetik.^{1,19} Memiliki waktu paruh sistemik yang lebih lama dari <i>Ranibizumab</i>.¹ <i>Bevacizumab</i>, meskipun digunakan secara <i>off-label</i>, merupakan alternatif anti-VEGF yang lebih terjangkau secara biaya.¹ Meningkatkan proporsi pasien dengan ketebalan neurosensori retina < 120 µm.⁹ Tidak berisiko lebih tinggi terkena stroke atau serangan jantung(MI).¹² 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Bevacizumab</i> adalah obat yang perlu didapatkan melalui <i>compounding pharmacy</i>.¹ Jumlah suntikan yang berkurang dapat mengakibatkan penurunan penglihatan.⁹ Terjadi <i>arteriothrombotic event</i> pada kasus.⁹ Beberapa efek samping yang juga umum dilaporkan yaitu infeksi endoftalmitis, perdarahan intraokular, <i>retinal detachment</i>, peningkatan tekanan intraokular.^{9,12,13}
<i>Pegaptanib</i>	<ul style="list-style-type: none"> Efektif menjaga stabilitas penglihatan, meningkatkan ketajaman visual, menurunkan ketebalan pusat fovea.¹¹ Meningkatkan rata-rata penglihatan tajam terbaik (BCVA).¹¹ Menurunkan rata-rata ketebalan pusat foveal (CFT).¹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Merupakan antagonis VEGF yang selektif, namun tidak berhasil meningkatkan tajam penglihatan secara signifikan pada pasien dengan <i>new-onset</i> AMD neovaskular.¹ Efek samping yaitu peningkatan tekanan intraokular (IOP).
<i>Ranibizumab</i>	<ul style="list-style-type: none"> Merupakan obat pilihan dan standar emas dalam penanganan AMD neovaskular, dengan efikasi yang tinggi dan dianggap sebagai anti-VEGF yang paling aman digunakan, terutama pada pasien berusia 85 tahun ke atas.¹¹ Memiliki efektivitas yang terbukti dalam mengurangi pembengkakan makula dan memperbaiki penglihatan pada pasien AMD neovaskular dan edema makula diabetik.¹¹ Meningkatkan proporsi pasien dengan ketebalan neurosensori retina < 120 µm.⁹ Tidak berisiko lebih tinggi terkena stroke atau serangan jantung(MI).¹² 	<ul style="list-style-type: none"> Penggunaan <i>Ranibizumab</i> memerlukan injeksi intravitreal yang sering yaitu setiap 4 atau 8 minggu, tergantung pada respons pasien, yang dapat menjadi beban psikologis dan ekonomi bagi pasien.^{1,19} Efek samping yang umum yaitu peradangan pada mata (konjungtivitis, blefaritis, iritis), kenaikan tekanan intraokular, perdarahan intraokular, infeksi (endoftalmitis) dan <i>retinal detachment</i> namun jarang.^{10,12,13}
<i>Aflibercept</i>	<ul style="list-style-type: none"> Memiliki efikasi yang serupa dengan <i>Ranibizumab</i>, namun diberikan dengan interval waktu yang lebih lama dan memiliki daya ikat yang lebih tinggi.¹ <i>Aflibercept</i> memiliki spektrum aksi yang lebih luas daripada <i>Ranibizumab</i> dan <i>Bevacizumab</i>, dan mampu menetralkan selain VEGF-A, juga VEGF-B, <i>placental growth factor-1</i> (PlGF-1), dan <i>placental growth factor-2</i> (PlGF-2).¹⁹ <i>Aflibercept</i> (Eylea) memiliki durasi efek yang lebih panjang, sehingga memungkinkan interval waktu antara injeksi yang lebih lama, yaitu setiap 8 minggu setelah fase awal pengobatan.⁴ Pasien yang berobat teratur, peningkatan rata-rata ketajaman visual lebih besar dibandingkan yang tidak teratur.¹⁰ Tidak berisiko lebih tinggi terkena stroke atau serangan jantung(MI).¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Aflibercept</i> cenderung lebih mahal daripada <i>Ranibizumab</i> (biaya pengobatan juga dapat bervariasi tergantung kebijakan harga di masing-masing negara).⁴ Berpotensi menginduksi atau memperburuk <i>cerebrovascular accident</i> dibanding <i>Ranibizumab</i> pada pasien berusia 85 tahun ke atas.¹ Pengobatan yang tidak teratur memberikan hasil ketajaman visual yang lebih kecil.¹⁰ Beberapa efek samping yang umum dilaporkan yaitu infeksi endoftalmitis, perdarahan intraokular, <i>retinal detachment</i>, peningkatan tekanan intraokular.^{10,12}

<i>Brolucizumab</i>	<ul style="list-style-type: none"> Keamanan dan kemanjuran injeksi <i>Brolucizumab</i> telah dibuktikan dalam uji klinis.¹⁷ Efektivitas mengurangi pembengkakan makula dan memperbaiki penglihatan pada pasien dengan AMD neovaskular dan edema makula diabetik.¹⁹ Memiliki durasi aksi yang lebih lama dan efisien dalam mengurangi jumlah suntikan.¹⁷ <i>Brolucizumab</i> memiliki peningkatan afinitas yang signifikan, dengan dosis setara 10x lebih tinggi dari <i>Aflibercept</i> dan sekitar 20x lebih tinggi dari <i>Bevacizumab</i> dan <i>Ranibizumab</i>.¹⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Brolucizumab</i> telah dikaitkan dengan risiko tinggi terjadinya endoftalmitis steril selama uji klinis fase III pada pasien nAMD.¹⁹ Terjadi <i>Intraocular inflammation</i> (IOI) dan uveitis anterior setelah suntikan <i>Brolucizumab</i>.^{16,17}
<i>Abicipar Pegol</i>	<ul style="list-style-type: none"> <i>Abicipar</i> efektif mempertahankan penglihatan stabil, meningkatkan ketajaman visual, mengurangi ketebalan pusat retina.^{14,18} Keuntungan <i>Abicipar pegol</i> adalah kemampuannya untuk memperpanjang interval antara injeksi hingga 12 minggu dalam beberapa studi klinis.¹⁹ Memberikan durasi efek yang lebih lama, dan mengurangi beban pengobatan pada pasien AMD neovaskular.^{14,18} <i>Abicipar</i> yang diproduksi melalui proses manufaktur yang dimodifikasi memiliki insiden dan tingkat keparahan IOI yang lebih rendah dari penelitian sebelumnya, dari 13,1% menjadi 8,9%.¹⁸ Efektivitas <i>Abicipar</i> setara dengan anti VEGF lain, namun dengan jumlah suntikan yang lebih sedikit.^{14,18} 	<ul style="list-style-type: none"> Kejadian peradangan intraokular lebih tinggi pada penerima <i>Abicipar</i> dibanding anti VEGF lain.¹⁸ Efek samping lain juga dilaporkan, <i>endophthalmitis</i> dan <i>retinal vasculitis</i>.^{14,18} FDA menolak menyetujui <i>Abicipar</i>.¹⁸

Simpulan

Penggunaan agen anti-VEGF termasuk *Bevacizumab*, *Ranibizumab*, *Aflibercept*, *Pegaptanib sodium*, *Brolucizumab*, dan *Abicipar pegol* dalam pengobatan *age-related macular degeneration* (AMD) telah terbukti sama-sama efektif dalam meningkatkan penglihatan dan mempertahankan penglihatan stabil pada pasien dengan AMD neovaskular. Namun, penggunaan agen anti-VEGF juga dapat menyebabkan efek samping seperti peradangan intraokular, peningkatan tekanan intraokular, dan masalah pembuluh darah. Oleh karena itu, pemantauan dan tata laksana terhadap efek samping ini sangat penting dalam pengobatan AMD dengan terapi anti-VEGF. *Brolucizumab* diambil sebagai salah satu agen Anti-VEGF yang paling unggul dari anti-VEGF lain dikarenakan memiliki berat molekul yang lebih kecil, yang memungkinkan penetrasi yang lebih baik ke dalam jaringan mata dan dosis yang lebih kecil, memiliki durasi aksi yang lebih lama dan efisien dalam mengurangi jumlah suntikan. Selain itu, *Brolucizumab* memiliki peningkatan afinitas yang signifikan, dengan dosis setara 10x lebih tinggi dari *Aflibercept* dan sekitar 20x lebih tinggi dari *Bevacizumab* dan *Ranibizumab*. Di Indonesia anti-VEGF yang umum digunakan adalah *Bevacizumab*, *Ranibizumab*, dan *Aflibercept*. Namun, preferensi pengobatan dapat bervariasi dan keputusan akhir tentang penggunaan obat tertentu harus dibuat setelah diskusi yang cermat antara pasien dan dokter spesialis mata, dengan mempertimbangkan karakteristik individu, kondisi spesifik pasien, tingkat keparahan penyakit, dan ekonomi pasien.

Daftar Pustaka

- Gigaramadan S, Himayani R, Mukhlis I, Apriliana E, Yusran M. Diagnosis dan tata laksana age-related macular degeneration. *J Med Utama*. 2022;03(04):2826–36.
- Tany CE, Sumual V, Saerang JSM. Prevalensi age related macular degeneration di Poliklinik Mata BLU RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode Januari 2013–Oktober 2015. *e-CliniC*. 2011.
- Amin R, Purwanita P, Mutiara R. Deteksi dini dan screening ARMD (Age-related macular degeneration) di Puskesmas Palembang. *J Pengabd Masy Humanit Med*. 2021;2(1):9–18. 6;4(1).
- Soedarman S, Sjamsoe S, Girsang W, Elvioza E, Andayani G, Agustian R. Efektivitas pemberian injeksi intravitreal ranibizumab pada penderita age related macular degeneration (ARMD) tipe neovaskular. *Ophthalmol Indones*. 2020;46(2):154.
- Laidasuri R, Helvinda W. Injeksi intravitreal bevacizumab dan laser fotokoagulasi pada branch retinal vein occlusion. *Hum Care J*. 2021;6(1):45.
- Nazar NA, Sayuti K. Anti-vascular endothelial growth factor pada retinopathy of prematurity. *Jurnal Human Care*. 2021;6(2):358-369.
- Shaqina I, Himayani R. Anti-vascular endothelial growth factor sebagai tatalaksana terbaru neovaskular glaukoma. *Majority* 2017;7(1):169–73.
- Rashid M, Kristofferzon ML, Nilsson A, Heiden M. Factors associated with return to work among people on work absence due to long-term neck or back pain: a narrative systematic review. *BMJ Open*. 2017;7(6):1–11.
- Maguire MG, Martin DF, Ying G shuang, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, *et al*. Five-year outcomes with anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration: the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751–61.

10. Rasmussen A, Sander B, Larsen M, Brandt S, Fuchs J, Hansen LH, *et al.* Neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab or aflibercept in the same large clinical setting: visual outcome and number of injections. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(2):128–32.
11. Inoue M, Kadonosono K, Arakawa A, Yamane S, Ishibashi T. Long-term outcome of intravitreal pegaptanib sodium as maintenance therapy in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2015;59(3):173–8.
12. Dalvin LA, Starr MR, Abouchehade JE, Damento GM, Garcia M, Shah SM, *et al.* Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(5):483–90.
13. Eng VA, Rayess N, Nguyen HV, Leng T. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2020;15(5):1–13.
14. Khurana RN, Kunimoto D, Yoon YH, Wykoff CC, Chang A, Maturi RK, *et al.* Two-year results of the phase 3 randomized controlled study of abicipar in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2021;128(7):1027–38.
15. Wachtlin J, Eter N, Hasanbasic Z, Keramas G, Rech C, Sachs H, *et al.* Importance of continuous treatment with intravitreal aflibercept injections in patients with neovascular age-related macular degeneration—12-month post hoc analysis of the PERSEUS real-world evidence study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(3):601–11.
16. Mukai R, Matsumoto H, Akiyama H. Risk factors for emerging intraocular inflammation after intravitreal brolucizumab injection for age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2021;16:1–8.
17. Gesualdo C, Rossi S, Iodice CM, Guarino F, Petrella M, D’Agostino FA, *et al.* Brolucizumab intravitreal injections for wet age-related macular degeneration: real-life study on a cohort of Italian patients. *Med.* 2023;59(6).
18. Callanan D, Khurana RN, Maturi RK, Patel S, Wykoff CC, Eichenbaum D, *et al.* Impact of modifying abicipar manufacturing process in patients with neovascular age-related macular degeneration: MAPLE study results. *Clin Ophthalmol.* 2023;17:1367–84.
19. Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J. Aflibercept versus faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16).