Update Terapi Demensia Alzheimer: Antara Bukti Klinis dan Kontroversi

Anastasia Ezragitha Soligaon Pasaribu, Melya Arianti Umbul

Tzu Chi Hospital

Pendahuluan

Demensia Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif progresif yang ditandai dengan akumulasi β-amyloid dan tau, menyebabkan penurunan kognitif.[1] Insident demensia Alzheimer di seluruh dunia meningkat dengan cepat dan saat ini diperkirakan mendekati 46,8 atau 50 juta orang yang didiagnosis dengan demensia di dunia, 20,9 juta di Asia Pasifik, ada sekitar 10 juta kasus baru setiap tahun.[1] Di Indonesia, diperkirakan ada sekitar 1,2 juta orang dengan demensia pada tahun 2016, yang akan meningkat menjadi 2 juta di 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050.[1]

Tatalaksana

Intervensi farmakologis yang menargetkan gejala simtomatik yang dapat digunakan adalah *Cholinesterase inhibitors* (ChEIs) dan *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) *receptor antagonist. Cholinesterase inhibitors* (ChEIs; Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) bekerja dengan mekanisme meningkatkan asetilkolin di sinaps sehingga akan memperbaiki gejala kognitif dan fungsional sementara.[2,3] Sedangkan *N-methyl-D-aspartate receptor antagonist* (NMDA; Memantine) memiliki mekanisme kerja dengan cara mengurangi excitotoxicity glutamat.[2,3] Saat ini kedua terapi tersebut sudah digunakan secara luas. Efektivitasnya untuk meredakan gejala, tidak mengubah perjalanan menyakit. Terapi di atas tetap direkomendasikan oleh guideline internasional untuk Alzheimer ringan - sedang (ChEIs) dan sedang - berat (memantine sebagai *single therapy* atau kombinasi dengan ChEIs).[2,3]

Perkembangan terbaru dalam tatalaksana Alzheimer adalah terapi modifikasi penyakit (*disease-modifying therapy*/ DMT) dan dapat diberikan pada pasien asimtomatik. Target dari terapi ini adalah mekanisme dasar patologi, terutama pada akumulasi β - amyloid di otak. Beberapa terapi MDT adalah *aducanumab, lecanemab* dan *donanemab*. *Aducanumab* merupakan antibodi monoklon-

Korespondensi: **Anastasia Ezragitha Soligaon Pasaribu**
E-mail: *anastasiaezragithapasaribu@gmail.com*

al pertama yang telah disetujui oleh FDA pada tahun 2021.[4,5] Obat ini bekerja dengan cara mengikat agregat β - amyloid di otak sehingga membantu pembersihan plak di otak. Dalam model tikus transgenik Azheimer, aducanumab terbukti memasuki otak, mengikat Aβ parenkim, dan mengurangi Aβ yang larut dan tidak larut. Pada pasien dengan demensia Alzheimer prodromal atau ringan, infus intravena aducanumab bulanan selama satu tahun mengurangi Aβ otak tergantung dosis dan waktu. Hal ini disertai dengan perlambatan penurunan klinis yang diukur dengan skor *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* dan *Mini Mental State Examination*.[4,5] Akumulasi amiloid-beta (Aβ) agregat yang larut dan tidak larut dapat memicu atau mempotensiasi proses patologis pada penyakit demensia Alzheimer.[6,7] *Lecanemab* merupakan suatu antibodi monoklonal IgG1 humanisasi yang berikatan dengan afinitas tinggi terhadap protofibril larut Aβ, diuji pada penderita penyakit demensia Alzheimer stadium awal. Sebanyak 1.795 partisipan terdaftar, dengan 898 partisipan menerima lecanemab dan 897 partisipan menerima plasebo. Dalam substudi yang melibatkan 698 partisipan, terdapat penurunan beban amiloid otak yang lebih besar dengan lecanemab dibandingkan dengan plasebo. Hasilnya Lecanemab mengurangi penanda amiloid pada penyakit demensia Alzheimer dini dan menghasilkan penurunan yang relatif lebih sedikit pada kognitif dan fungsi dibandingkan plasebo pada 18 bulan.Uji klinis CLARITY - AD juga menunjukkan lecanemab dapat memperlambat progresi kognitif pada pasien demensia Alzheimer tahap awal. Lecanemab telah disetujui FDA pada 2023.[6,7] Untuk terapi donanemab saat ini masih dalam tahap uji klinis di fase lanjut (TRAILBLAZER - ALZ 2).[8] Sebanyak 257 pasien yang terdaftar, 131 pasien menerima donanemab dan 126 pasien menerima plasebo. Pada minggu ke-76, penurunan kadar plak amiloid dan beban tau global masing-masing sebesar 85,06 sentiloid dan 0,01 lebih besar dengan donanemab dibandingkan dengan plasebo. Hasil awal menunjukkan potensi memperlambat penurunan fungsi kognitif dan aktivitas sehari - hari. Dari uji klinis tersebut didapatkan pada pasien dengan penyakit demensia Alzheimer dini, donanemab menghasilkan skor komposit yang lebih baik untuk kognitif dan kemampuan melakukan aktivitas sehari-hari dibandingkan plasebo pada minggu ke-76 Uji coba yang lebih lama dan lebih besar diperlukan untuk mempelajari efikasi dan keamanan donanemab pada penyakit Demensia Alzheimer.[8]

Kontroversi dan Tantangan Terapi Modifikasi Alzheimer

Meskipun kehadiran terapi modifikasi penyakit membawa harapan baru pagi pasien, berbagai kontroversi masih membayangi penggunaannya di praktik klinis.

Efikasi Klinis

Sebagian besar uji klinis menunjukkan keberhasilan terapi ini dalam menurunkan banyaknya plak β-amyloid, namun dampak klinis terhadap perbaikan fungsi kognitif sering kali tidak sebanding.[9] Contonhnya pada Aducanumab, menunjukkan reduksi amyloid yang jelas, namun hasil uji klinis fase 3 (EMERGE vs ENGAGE) memberikan hasil yang inkonsisten. Hal ini menimbulkan perdebatan: apakah penurunan amyloid benar-benar merepresentasikan manfaat klinis nyata bagi pasien.[9]

Keamanan dan Efek Samping

Obat - obatan dari terapi modifikasi penyakit memiliki risiko efek samping serius, khususnya *amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA) yaitu berupa edema serebri (ARIA-E) atau mikrohemoragi (ARIA-H). Insidensi ARIA cukup tinggi, terutama pada pasien dengan genotipe APOE ε4, sehingga sanagt diperlukan monitoring yang ketat dengan MRI dan membatasi penggunaan terapi ini di populasi luas.[9,10]

Biaya dan Aksesibilitas

Harga terapi mencapai puluhan ribu dolar per tahun, jauh di atas kemampuan mayoritas pasien, terutama di negara berkembang.[10] Masih menjadi diskusi mengenai manfaat dari terapi yang terbatas sebanding dengan biaya yang sangat tinggi.[10]

Waktu dan Populasi Pasien

Efektivitas dari terapi modifikasi penyakit ini cenderung lebih nyata pada tahap awal demensia Alzheimer.[8,9] Hal ini menimbulkan tantangan baru yaitu perlunya deteksi dini yang akurat, karena pada praktik sehari-hari yang ditemukan, diagnosis demensia Alzheimer sering ditemukan saat pasien sudah berada pada tahap sedang atau berat.[8,9] Dengan demikian, walaupun terapi modifikasi penyakit merupakan pencapaian penting dalam tatalaksana demensia Alzheimer, pen-

erapannya masih menimbulkan dilema etik, ekonomi, dan klinis. Para dokter perlu memahami bahwa terapi ini memiliki potensi yang bermanfaat, tetapi juga keterbatasan yang menyertainya dan sangat perlu dipertimbangkan penggunaannya.

Kesimpulan

Hingga saat ini, terapi simptomatik tetap menjadi pilar utama dalam tata laksana Alzheimer. Kehadiran terapi modifikasi penyakit dengan antibodi monoklonal memang membuka harapan yang baru, tetapi untuk saat ini, memiliki efektivitas klinis yang belum konsisten, risiko efek samping, serta keterbatasan akses yang membuat penggunaannya masih penuh perdebatan. Di tengah dinamika ini, peran klinisi bukan hanya menerapkan terapi yang ada, melainkan juga tetap kritis terhadap bukti ilmiah terbaru. Harapannya, penelitian di masa depan dapat menghadirkan terapi yang tidak hanya mengubah biomarker, tetapi benar-benar memberi manfaat nyata bagi kualitas hidup pasien dan keluarga.

Daftar Pustaka

1. Alzheimer Indonesia. Statistik tentang demensia. Jakarta: Alzheimer Indonesia; 2023. Available from: https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/
2. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 18(6).
3. Hauser SL, Stephen H. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
4. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease. Nature. 2016 Aug 31;537(7618):50-6.
5. Knopman DS, Perlmutter JS, Martin BK. Aducanumab and the FDA — Where Are We Now? N Engl J Med. 2021 Aug 26;385(9):512-4.
6. Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
7. Reardon S. FDA approves Alzheimer's drug lecanemab amid safety concerns. Nature. 2023 Jan;613(7943):227-8.
8. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2021 May 6;384(18):1691-704.
9. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-77.
10. Howard R, Liu KY. The effectiveness and value of aducanumab and other amyloid-targeting therapies for Alzheimer's disease. JAMA. 2022 May 17;327(19):1897-9.