



Penatalaksanaan Terkini Penyakit Alzheimer

Lupita Wijaya

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Alzheimer atau demensia merupakan suatu penyakit neurodegeneratif yang terjadi pada usia lanjut (65 tahun ke atas) berupa penurunan daya ingat akibat deposisi plak beta amiloid di dalam otak. Terapi yang diberikan saat ini seperti asetilkolinesterase, masih inadekuat karena tidak spesifik terhadap target terapi yakni plak beta amiloid. Diperlukan terapi baru yang bekerja langsung pada target.

Kata kunci: Alzheimer, demensia, penyakit neurodegeneratif

ABSTRACT

Alzheimer or dementia is a neurodegenerative disorder which often happened in the elderies (over 65 years old) with memory loss because of beta amyloid deposition in the brain. Current therapy such as acetylcholinesterase, still have inadequate response because that drug isn't specific to therapeutic target, the beta amyloid plaque. A new therapy that acts directly to therapeutic target, is needed. **Lupita Wijaya. Recent Management of Alzheimer Disease**

Keywords: Alzheimer, dementia, neurodegenerative disorder

PENDAHULUAN

Penurunan kemampuan mengingat atau demensia, sering terjadi pada usia lanjut dan disebut penyakit Alzheimer. Namun, saat ini keluhan tersebut sudah mulai dialami pada usia dewasa produktif (40 tahun ke atas). Pada penyakit ini terjadi disfungsi sinaps-sinaps saraf, yang disebabkan oleh deposisi plak beta amiloid (protein abnormal yang terbentuk akibat terpapar radikal bebas terus-menerus).¹ Sampai saat ini target terapi pada beta amiloid masih belum berhasil; diduga akibat ketidakmampuan antibodi untuk berikatan dengan target secara adekuat.¹

PENELITIAN TERKINI

Saat ini sedang dikembangkan 2 produk baru yang diharapkan dapat mengobati atau menahan perburukan Alzheimer, yaitu Aducanumab dan CT1812. Kedua obat ini merupakan antibodi monoklonal.^{1,2}

Aducanumab

Terapi baru ini merupakan hasil pengembangan suatu antibodi yang selektif terhadap klon sel B manusia (neo-epitopes berasal dari agregasi beta amiloid yang bersifat patologis). Aducanumab merupakan suatu antibodi monoklonal manusia yang

secara selektif bereaksi dengan agregat beta amiloid. Studi preklinik menunjukkan bahwa analog aducanumab memiliki kapasitas melewati sawar darah otak, mengikat target beta amiloid dan membersihkan beta amiloid dari dalam otak.¹

Sevigny J, *et al*, melakukan uji klinis secara acak, tersamar ganda, dan terkontrol plasebo, pada 165 pasien Alzheimer ringan atau prodromal dengan beta amiloid patologis di otak yang telah dikonfirmasi dengan *PET imaging*. Studi ini untuk menginvestigasi keamanan, tolerabilitas, farmakokinetik, dan farmakodinamik infus aducanumab per bulan selama 54 minggu.¹ Hasilnya menunjukkan bahwa terapi aducanumab signifikan mengurangi plak beta amiloid (nilai $p < 0,001$) serta aman dan dapat ditoleransi oleh pasien dengan konsentrasi dan efektivitas maksimal dicapai pada dosis 10 mg/kgBB 1x setiap bulan selama 1 tahun atau 54 minggu.¹

CT 1812^{2,3}

Meskipun aducanumab merupakan antibodi monoklonal manusia yang spesifik terhadap plak beta amiloid, masih ada yang lebih spesifik. Diketahui ada 2 jenis plak beta amiloid yang oligomerik dan monomerik. Pada hasil

uji ELISA, didapatkan informasi bahwa pada pasien Alzheimer terdapat tipe oligomerik.³

CT1812 merupakan kelas terapi pertama saat ini yang secara selektif mengeluarkan plak beta amiloid tipe oligomerik dari reseptor sinaptik saraf; plak itu akan keluar melalui cairan serebrospinal. Terapi ini diharapkan mengembalikan fungsi kognitif ke keadaan normal.

CT1812 dikonsumsi secara oral, bersifat lipofilik isoindoline sebagai senyawa fumarat, yang cepat diabsorpsi dan memiliki kemampuan penetrasi yang tinggi ke dalam otak.

Studi fase Ia menunjukkan bahwa CT1812 dengan dosis harian oral 560 mg, mampu mengeluarkan akumulasi plak beta amiloid oligomerik melalui cairan serebrospinal dengan konsentrasi mencapai >90%.⁴ Pada studi fase 2 pada pasien Alzheimer derajat ringan-sedang, perbaikan MMSE serta tolerabilitas pasien tampak pada dosis 280-560 mg oral/hari.⁴

KENDALA

Kedua produk ini masih dalam penelitian lebih lanjut. Aducanumab sedang diuji fase III di



300 senter di dunia yang diperkirakan selesai sekitar tahun 2020; tetapi penggunaannya harus melalui infus. Sedangkan CT1812 masih fase II dan belum ada kelanjutan studi fase III. Oleh karena itu, keduanya belum dapat digunakan dalam klinik.

SIMPULAN

Alzheimer merupakan suatu penyakit neurodegeneratif yang sampai saat ini belum mendapat terapi adekuat karena masih belum spesifik terhadap target terapinya, yakni plak beta amiloid. Saat ini, dua produk dalam pengembangan dan penelitian, diharapkan

dapat mengobati Alzheimer secara tuntas, yakni aducanumab dan CT1812, yang merupakan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap plak beta amiloid; CT1812 lebih spesifik ke tipe plak oligomerik (dominan pada Alzheimer).

DAFTAR PUSTAKA

1. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537(7618):50-6.
2. Schneider LS, Grundman M, Dekosky S, Morgan R, Guttendorf R, Higgin M, et al. The anti-A β oligomer drug CT1812 for Alzheimer's: Phase 1b/2a safety trial outcomes [Internet]. 2017. Available from: <http://cogrx.com/wp-content/uploads/2017/11/17-11-04-CTAD-CT1812-Late-Breaker-Oral-Presentation-Lon-Schneider-MD.pdf>
3. Izzo NJ, Xu J, Zeng C, Kirk MJ, Mozzoni K, Silky C, et al. Alzheimer's therapeutics targeting amyloid beta 1-42 oligomers II: Sigma-2/PGRMC1 receptors mediate abeta 42 oligomer binding and synaptotoxicity. *PLoS One*. 2014;9(11):e111899.
4. Rehak C, Izzo N, Mozzoni K, Silky C, Yurko R, Safferstein H, et al. Sigma-2/PGRMC1 antagonist pharmacodynamics target engagement biomarker discovery for Alzheimer's disease [Internet]. 2016. Available from: http://www.caprion.com/medias/doc/posters-papers/roteocarta/CogRX_2016_SFN_785.12_Biomarker_Poster.pdf