



Solanezumab, Terapi Masa Depan untuk Alzheimer



Penyakit Alzheimer adalah salah satu kelainan kognitif yang sering menyerang lanjut usia. Kelainan ini ditandai dengan adanya demensia, yang umumnya mulai dengan gejala sangat ringan dan sulit dikenali, namun lama-kelamaan makin berat dan pada akhirnya dapat menyebabkan penderitanya tidak dapat melakukan apa-apa. Berdasarkan data WHO (*World Health Organization*) April 2016, di seluruh dunia terdapat 47,5 juta penderita demensia dan sekitar 7,7 juta kasus baru setiap tahun. Penyakit Alzheimer adalah penyebab tersering demensia dan menyumbang sekitar 60-70% kejadian demensia. Berdasarkan organisasi Alzheimer di Amerika, diperkirakan lebih dari 5 juta orang di Amerika mengalami Alzheimer, setiap 66 detik satu orang terkena kelainan ini. Kelainan ini menjadi penyebab ke-6 kematian di Amerika, membunuh lebih banyak daripada kombinasi kanker payudara dan prostat, 1 dari 3 orang lanjut usia meninggal karena kelainan Alzheimer ataupun demensia tipe lainnya.

Secara umum, dalam mendiagnosis kelainan Alzheimer, dua gambaran khusus harus ada, yaitu adanya penumpukan plak ekstraseluler peptida beta amiloid ($A\beta$) dan adanya *neurofibrillary tangles* dari *microtubule binding protein tau* yang berbentuk seperti lidah api. Adanya hal ini menyebabkan para ahli percaya bahwa salah satu patogenesis kelainan Alzheimer ini karena produksi dan deposisi berlebihan peptida beta amiloid ($A\beta$) ini. Oleh karena itu, beta-amiloid menjadi salah satu

fokus terapi Alzheimer.

Salah satu obat terbaru yang saat ini sedang diteliti yang memiliki target terapi beta amiloid ini adalah *solanezumab*. Obat ini tergolong dalam kelompok *humanized* antibodi monoklonal yang berikatan dengan beta amiloid. Pemberian obat ini dipercaya mampu memfasilitasi pengeluaran beta amiloid dari otak. Satu keunggulan obat ini yang adalah bahwa obat ini mampu meningkatkan bersih beta amiloid dari korteks otak tanpa efek samping respons inflamasi di otak. Obat ini bekerja secara spesifik pada epitop N-terminal dari peptida beta amiloid bagian tengah (*mid domain/13-28*). Hal inilah yang membedakan obat ini dengan obat imunoterapi pasif lainnya, seperti *bapinezumab*, yang bekerja pada segmen awal ($A\beta_{1-5}$). Selain itu, obat ini juga hanya berikatan dengan bentuk beta amiloid yang larut dalam air, dan hanya sedikit hingga tidak ada afinitas dengan plak amiloidnya. Oleh karena itu, obat ini juga diharapkan dapat menjadi modalitas terapi imunisasi pasif.

Salah satu penelitian yang dilakukan untuk melihat efektivitas obat ini adalah penelitian Siemers, dkk. Penelitian ini dilakukan untuk melihat efikasi, *biomarker*, dan *endpoint* dari segi keamanan dari dua penelitian fase-3 sebelumnya pada pasien Alzheimer stadium ringan.

Kedua penelitian fase-3 sebelumnya (EXPEDITION dan EXPEDITION2) melihat efek obat ini dibandingkan plasebo dalam mengatasi penurunan kognitif dan fungsional dalam 80 minggu intervensi pada pasien demensia Alzheimer derajat ringan hingga sedang. Kedua penelitian dilakukan secara multinasional, acak, tersamar ganda, dengan kontrol plasebo terhadap pasien rawat jalan dengan kelainan demensia derajat ringan hingga sedang karena penyakit Alzheimer. Pasien mendapat intervensi plasebo atau *solanezumab* 400 mg. Dari total 1012 pasien, 506 pasien mendapat *solanezumab* pada

EXPEDITION dan 521 pasien mendapatkan *solanezumab* dari total 1040 pasien pada EXPEDITION 2.

Dari kedua penelitian ini didapatkan hasil bahwa pasien Alzheimer derajat ringan yang mendapat *solanezumab* tampak memperoleh hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok plasebo (ADAS-cog 14) pada minggu ke-64. Namun, pada akhir kedua penelitian ini tidak ditemukan hasil yang bermakna secara statistik dari progresivitas penurunan fungsi kognitif pada seluruh kelompok.

Siemers, dkk. mencoba melihat kembali (analisis sekunder) efikasi, *biomarker*, dan keamanan produk ini pada pasien Alzheimer derajat ringan. Dari hasil analisis sekunder dua penelitian fase-3 tersebut didapatkan hasil bahwa pasien yang mendapat *solanezumab* ($n=659$ pasien), penurunan fungsi kognitif dan fungsionalnya lebih rendah dibandingkan plasebo ($n=663$ pasien), hasil ini diukur menggunakan *Alzheimer's disease assessment scale cognitive subscale*, *mini-mental state examination*, dan *Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living functional scale instrumental ADLs*. Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada hasil *Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living functional scale*, *basic items of the ADCS-ADL*, dan *clinical dementia rating sum of boxes*. *Biomarker* plasma/cairan serebrospinal membuktikan adanya kerja *solanezumab*. Secara umum ditemukan bahwa *solanezumab* juga ditoleransi oleh pasien, serta bahwa obat ini dapat memberikan efikasi yang baik pada pasien Alzheimer.

Dari penelitian ini disimpulkan bahwa *solanezumab* ditoleransi dengan baik dan efektif mengatasi kelainan Alzheimer derajat ringan. Hasil ini akan kembali coba dipertegas dalam penelitian EXPEDITION3 yang mencoba melihat efek *solanezumab* pada pasien Alzheimer derajat ringan secara langsung. (YJR)

REFERENSI:

1. Bird TD. Alzheimer disease overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al, editors. GeneReviews(®) [Internet]. 1993 [cited 2016 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>
2. WHO | Dementia [Internet]. [cited 2016 Jun 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>



- World Alzheimer's report 2015: Global impact of dementia. Medscape [Internet]. [cited 2016 Jun 24]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/850147>
- Alzheimer's Association. Latest Alzheimer's facts and figures [Internet]. 2013 [cited 2016 Jun 24]. Available from: <http://www.alz.org/facts/overview.asp>
- Murphy MP, LeVine H. Alzheimer's disease and the β -amyloid peptide. *J Alzheimers Dis JAD* [Internet]. 2010 Jan [cited 2016 Jun 24];19(1):311. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2813509/>
- Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2011;11(6):787–98.
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Jan 23 [cited 2016 Jun 28];370(4):311–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1312889>
- Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016;12(2):110–20.

CME

Serap ilmunya, Raih SKP-nya
www.kalbemed.com/CME.aspx