



Linacotide Efektif untuk Terapi Konstipasi Idiopatik Kronik pada Dewasa



Konstipasi idiopatik kronik (CIC/*Chronic Idiopathic Constipation*) ditandai dengan berbagai gejala usus meliputi penurunan frekuensi gerakan usus, tinja keras, mengejan saat defekasi, dan perasaan evakuasi tidak tuntas setelah defekasi, serta gejala kembung dan rasa tidak nyaman. Kembung merujuk pada sensasi subjektif dari gas yang berlebihan, rasa penuh atau sesak pada abdomen. Sensasi subjektif kembung dapat terkait dengan distensi, yang dapat didefinisikan sebagai perubahan yang tampak dari lingkaran abdomen. Kembung merupakan gejala umum CIC yang sangat mengganggu. Etiologi kembung tidak sepenuhnya dimengerti, mungkin berbeda antar pasien, dan mungkin multifaktor. Penyebab potensial meliputi hipersensitivitas viseral, transit gas usus abnormal, gangguan evakuasi gas rektal, fermentasi berlebihan dari isi usus, refleksi abdomino-diafragmatik yang abnormal, serta gangguan terkait dengan mikrobiota usus. Beberapa terapi telah menunjukkan dapat memperbaiki kembung pada pasien CIC.

Linacotide, suatu agonis *guanylate cyclase-C* (GC-C), merupakan *14-amino acid peptide* yang diabsorpsi minimal yang mengikat dan

mengaktifkan GC-C pada permukaan lumen epitel usus halus. Aktivasi reseptor GC-C usus menghasilkan peningkatan produksi *cyclic guanoside monophosphate* (cGMP), yang menyebabkan klorida dan bikarbonat disekresikan ke dalam lumen gastrointestinal, yang konsekuensinya meningkatkan sekresi cairan dan mempercepat transit usus halus. *Linacotide* menurunkan hipersensitivitas

viseral pada hewan coba, suatu efek yang dapat dikaitkan dengan modulasi cGMP dari aktivitas saraf aferen. *Linacotide* telah disetujui di US, Kanada, dan Meksiko dengan dosis 145 mcg sekali sehari untuk terapi CIC pada pria dan wanita dewasa.

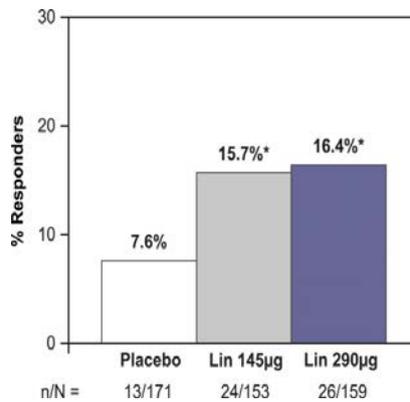
Hasil dua studi fase III yang telah dipublikasikan melibatkan 1.276 pasien dengan konstipasi



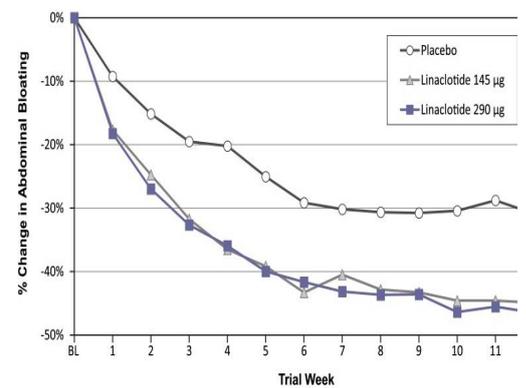


kronik dan dilakukan secara acak, tersamar ganda, paralel, dengan kontrol plasebo, dan multisenter, selama 12 minggu. Hasil kedua studi tersebut menunjukkan bahwa efektivitas dari *linaclotide* secara bermakna memperbaiki gejala usus dan abdomen pada pasien konstipasi kronik. Studi lain pada 310 pasien konstipasi kronik juga menunjukkan bahwa *linaclotide* memperbaiki frekuensi mingguan gerakan usus spontan dibandingkan plasebo, peningkatan jumlah gerakan usus spontan mingguan dari basal dibandingkan plasebo ($p \leq 0,05$). *Linaclotide* secara bermakna memperbaiki frekuensi mingguan gerakan usus spontan, konsistensi tinja, pengejangan, ketidaknyamanan abdomen, kembung, penilaian global, dan kualitas hidup. Kejadian yang tidak diharapkan yang paling sering adalah diare.

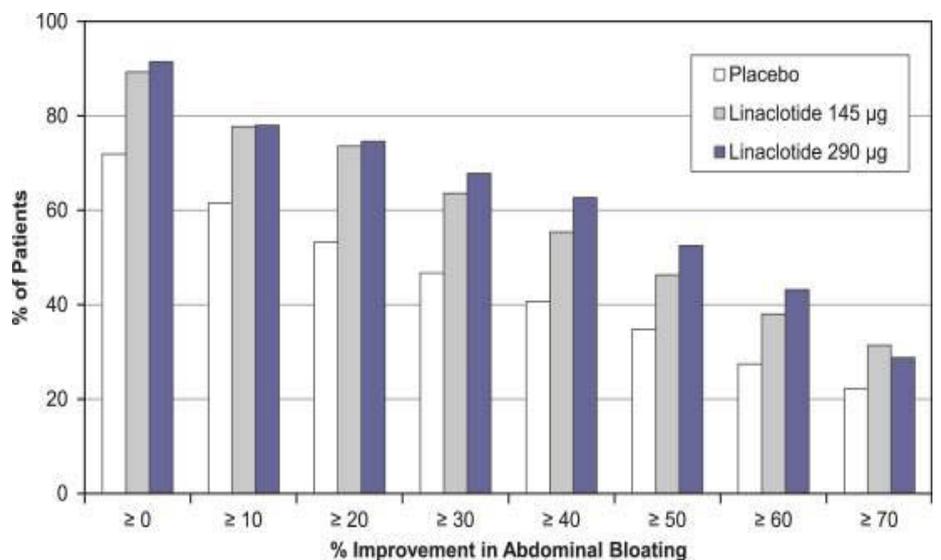
Selanjutnya suatu studi fase 3b juga dilakukan untuk menilai efikasi dan keamanan *linaclotide* pada dosis 145 mcg dan 290 mcg sekali sehari, pada pasien CIC dan kembung sedang hingga berat saat basal. Studi tersebut merupakan studi acak, tersamar ganda, dan dengan kontrol plasebo, pasien secara acak mendapat *linaclotide* oral (145 atau 290 mcg) atau plasebo sekali sehari selama 12 minggu. Pasien yang diteliti memenuhi kriteria Rome III untuk konstipasi kronik dengan skor kembung ≥ 5 (penilaian diri: skala penilaian numerik 1-10 poin) selama periode basal 14 hari. Pasien melaporkan gejala abdomen (termasuk kembung) dan gejala usus setiap hari, dan kejadian yang tidak diharapkan juga dipantau. *Endpoint* responder primer adalah pasien dengan ≥ 3 gerakan usus spontan lengkap/minggu dengan peningkatan ≥ 1 dari basal, selama ≥ 9 dari 12 minggu periode terapi. *Endpoint* primer dibandingkan antara *linaclotide* 145 mcg dan plasebo. Hasilnya menunjukkan bahwa populasi *intent-to-treat* meliputi 483 pasien (berusia rata-rata 47,3 tahun, wanita 91,5%, kulit putih 67,7%). *Endpoint* primer dicapai oleh 15,7% pasien dengan *linaclotide* 145 mcg vs 7,6% pasien dengan plasebo ($p < 0,05$). *Linaclotide* 145 mcg



Endpoint primer (* $p < 0,05$ vs plasebo)



Persentase perubahan kembung dari basal ($p < 0,05$ *linaclotide* vs plasebo)



Perbaikan kembung setelah 12 minggu ($p < 0,01$ *linaclotide* vs plasebo)

dan 290 mcg dapat memperbaiki kembung secara bermakna dibanding plasebo ($p < 0,05$). Sekitar sepertiga pasien dengan *linaclotide* mempunyai penurunan kembung dari basal rata-rata sebesar $\geq 50\%$ vs 18% pada pasien dengan plasebo ($p < 0,01$).

Diare dilaporkan pada 6% pasien dengan *linaclotide* 145 mcg, 17% pasien dengan *linaclotide* 290 mcg, dan 2% pada pasien dengan plasebo. Kejadian yang tidak diharapkan menyebabkan penghentian

prematur pada 5% pasien dengan *linaclotide* 145 mcg, 9% pasien dengan *linaclotide* 290 mcg, dan 6% pasien dengan plasebo.

Dari hasil studi tersebut disimpulkan bahwa *linaclotide* (145 mcg dan 290 mcg) secara bermakna memperbaiki gejala usus dan abdomen pada pasien konstipasi idiopatik kronik dengan kembung sedang hingga berat saat basal. *Linaclotide* secara bermakna memperbaiki kembung dibandingkan dengan plasebo. (EKM)

REFERENSI:

- Lacy BE, Schey R, Shiff SJ, Lavins BJ, Fox SM, Jia XD, et al. Linaclotide in chronic idiopathic constipation patients with moderate to severe abdominal bloating: A randomized, controlled trial. PLoS One. 2015;10(7):0134349. doi: 10.1371/journal.pone.0134349.
- Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. N Engl J Med. 2011;365(6):527-36. doi: 10.1056/NEJMoa1010863.
- Lembo AJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. Gastroenterology. 2010;138(3):886-95.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.050.