



## Donepezil Aman untuk Lansia dengan Penyakit Jantung Iskemik

Penyakit kardiovaskuler sebagian besar terjadi pada populasi usia lanjut yang beberapa di antara juga menderita gangguan fungsi kognitif, sehingga sering memerlukan kombinasi terapi obat kardiovaskuler dan kognitif. *Cholinesterase inhibitor* saat ini menjadi lini pertama terapi penyakit Alzheimer dan gangguan kognitif yang bekerja dengan menghambat enzim asetilkolinesterase, sehingga akan mencegah pemecahan neurotransmitter asetilkolin yang berperan dalam kejadian penyakit Alzheimer dan gangguan fungsi kognitif.

Secara teoritis, *cholinesterase inhibitor* dapat mempengaruhi sistem kardiovaskuler, termasuk bradikardi, blok konduktif, dan pemanjangan QT, karena jantung banyak mengandung kolinesterase. Walaupun demikian, efek vagotonik obat ini juga memproteksi jantung agar terhindar dari iskemia dan disaritmia. Studi kohort luas yang menyatakan bahwa donepezil menurunkan risiko infark miokard dan kematian pada subjek dengan penyakit Alzheimer.

Wang D et al., melakukan studi observasi, acak pada 60 pasien lansia dengan penyakit jantung iskemik dan gangguan kognitif ringan untuk mengevaluasi keamanan donepezil yang merupakan penghambat asetilkolinesterase pada kasus jantung iskemik dengan gangguan kognitif ringan. Donepezil 5 mg/hari diberikan selama minimal 4 minggu, dan selanjutnya dilakukan tindak lanjut dengan EKG 24 jam dan angiografi serebral untuk melihat adanya vasospasme intrakranial, iskemia serebral, infark serebral sekunder, perdarahan berulang, defisit neurologis dan kematian;

Hasil studi tersebut tercantum dalam tabel 1 dan 2 :

Dari hasil di atas peneliti menyimpulkan bahwa pemberian donepezil 5 mg/hari pada lansia yang memiliki penyakit jantung iskemik (IHD) dengan gangguan kognitif ringan selama minimal 4 minggu memberikan hasil yang bermakna terhadap penurunan frekuensi rata-rata denyut jantung, peningkatan fungsi parasimpatis dan pemanjangan interval PR dan RR, tanpa berdampak pada durasi QRS

dan interval QT ( $P < 0,05$ ). Donepezil dapat digunakan dengan aman oleh pasien lanjut usia dengan penyakit jantung iskemik. (LWA)

### REFERENSI:

1. Wang D, Wu Y, Wang A, Chen Y, Zhang T, Hu N. Electrocardiogram Changes of Donepezil Administration in Elderly Patients with Ischemic Heart Disease. *Hindawi Cardiology Research and Practice*. 2018. Article ID 9141320. <https://doi.org/10.1155/2018/9141320>

## FDA Menyetujui Baricitinib untuk Arthritis Reumatoid

Reumatoid arthritis atau arthritis reumatoid adalah peradangan kronis sendi yang menyebabkan rasa nyeri, bengkak dan kaku pada persendian (misalnya sendi kaki dan tangan) yang disebabkan reaksi autoimun. Peradangan ini bisa menghancurkan jaringan persendian dan bentuk tulang. Kondisi ini akan membatasi aktivitas keseharian, seperti sulit berjalan dan menggunakan tangan. Terdapat beberapa faktor yang bisa meningkatkan risiko terjadinya reaksi autoimun pada tubuh manusia, seperti faktor usia, hormon, genetika, lingkungan, obesitas dan kebiasaan merokok. Autoimunitas ini menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang sel normal pada persendian. Gejala reumatoid arthritis pada masing-masing orang berbeda dan bisa berubah seiring waktu; gejala yang sering timbul pada persendian adalah rasa kaku, kemerahan, bengkak, terasa hangat, dan nyeri.

FDA memberikan persetujuan untuk baricitinib untuk digunakan pada pasien dewasa reumatoid arthritis derajat sedang-berat yang memberikan respons inadekuat pada  $\geq 1$  anti-TNF (tumor-necrosis factor). Baricitinib dapat diberikan sendiri atau kombinasi dengan methotrexate atau DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*) lainnya. Baricitinib bekerja dengan menghambat janus kinase inhibitor (JAK) yang memodulasi signal JAK, mencegah terjadinya fosforilasi dan aktivasi transduksi signal dan aktivasi dari transkripsi.

Penelitian yang sudah dilakukan adalah penelitian dosis (penelitian I dan II) dan penelitian fase III (Penelitian III dan IV). Pada penelitian I ( $n=301$ ), dipantau respons ACR pada pemberian baricitinib 1 mg dan 2 mg per hari dan baricitinib 4 mg dan 8 mg per hari. Respons tertinggi ada pada baricitinib 8 mg. Pada penelitian II ( $n=145$ ), tidak ada hasil jelas mengenai komparasi pemberian 1mg dan 4 mg serta 2mg dan 8 mg. Penelitian III ( $n=684$ ) dan IV ( $n=527$ ) selama 24 minggu secara acak tersamar ganda di beberapa senter pada pasien RA dengan usia  $\geq 18$  tahun yang memiliki 6 sendi bengkak dan  $\geq 6$  sendi. Kedua penelitian menilai efikasi dan keamanan baricitinib 2mg dan 4 mg/hari dibandingkan plasebo yang ditambahkan pada penggunaan DMARD. Hasil akhir primer yang dinilai adalah mendapatkan ACR20 pada minggu ke 12. Studi III secara khusus memasukkan pasien RA dewasa yang memiliki

**Table 1.** ECG parameters at baseline and 4 weeks after donepezil intervention.

	Baseline	Donepezil	t	p
HR (beats/min)	76.8 ± 10.8	72.1 ± 12.7*	2.1838	0.0310
PR interval (ms)	172.3 ± 21.3	182.6 ± 25.8*	2.3847	0.0187
QRS duration (ms)	98.2 ± 15.3	96.6 ± 24.3	0.5918	0.5551
QT interval (ms)	378.3 ± 31.3	383.8 ± 32.4	0.9457	0.3462
QTc (ms)	415.1 ± 35.7	424.3 ± 37.2	1.0858	0.7529
QTd (ms)	64.5 ± 10.7	67.2 ± 11.3	1.4082	0.1591
T <sub>peak-end</sub> (ms)	75.3 ± 12.7	77.3 ± 14.3	0.8100	0.4179

Note. Values are shown as mean ± SD. HR, heart rate; QRS, QRS complexes; QTc, corrected QT intervals; QTd, QT dispersion; T<sub>peak-end</sub>, T<sub>peak-to-end</sub>.

**Table 2.** Holter electrocardiogram and HRV at baseline and 4 weeks after donepezil intervention.

	Baseline	Donepezil	t	p
Mean HR (beats/min)	74.5 ± 11.3	68.1 ± 10.4	3.2260	0.0013
The lowest HR (beats/min)	53.2 ± 6.4	50.3 ± 6.8	2.4056	0.0177
Longest RR interval(s)	1.36 ± 0.77	1.47 ± 0.84	0.7477	0.4561
LF (ms <sup>2</sup> )	8.7 ± 8.5	8.9 ± 7.7	0.1351	0.8928
HF (ms <sup>2</sup> )	4.6 ± 5.3	6.8 ± 4.6	2.4283	0.0152
LF/HF ratio	2.14 ± 1.12	1.66 ± 1.08	2.3897	0.0169

Note. Values are shown as mean ± SD. HR, heart rate; LF, low frequency; HF, high frequency.



respon tidak memadai atau intoleransi terhadap DMARD konvensional sedangkan Studi IV memasukkan pasien yang memiliki respon tidak memadai atau intoleransi terhadap terapi TNF  $\geq 1$  dengan atau tanpa DMARD biologis.

Hasil penelitian menunjukkan pasien yang diobati dengan baricitinib memiliki respons ACR dan Skor Aktivitas Penyakit yang lebih tinggi (DAS28-CRP)  $< 2,6$  dibandingkan pasien yang diobati plasebo. Dalam Penelitian III, persentase pasien yang mencapai respons ACR20 adalah 66% vs 39% pada minggu ke 12, dan 61% vs 42% pada minggu ke 24. Lebih banyak pasien dalam kelompok baricitinib mencapai DAS28-CRP  $< 2,6$  vs plasebo pada minggu ke 12 (26% vs 9%) dan minggu ke 24 (31% vs 11%). Dalam Penelitian IV, tingkat respons ACR20 adalah 49% vs 27% pada minggu ke 12, dan 45% vs 27% pada minggu ke 24, masing-masing. Lebih banyak pasien dalam kelompok baricitinib yang mencapai DAS-28 CRP  $< 2,6$  vs plasebo pada minggu ke 12 (11% vs 4%) dan minggu ke 24 (11% vs 6%).

Penggunaan Baricitinib sebagai anti-TNF untuk RA sudah disetujui oleh FDA. Obat ini tidak direkomendasikan untuk digunakan dalam kombinasi dengan inhibitor JAK lainnya, DMARD biologis, atau dengan immunosupresan kuat (misalnya, azathioprine, cyclosporine). Reaksi merugikan yang paling umum termasuk infeksi saluran pernapasan bagian atas, mual, herpes simplex, dan herpes zoster.

Baricitinib tersedia dalam sediaan tablet 2mg dalam botol berisikan 30 tablet. Diperkirakan akan tersedia pada akhir kuartal kedua 2018 dengan harga yang 60% lebih rendah dari anti-TNF terkemuka.

#### Simpulan:

RA merupakan suatu kondisi kronis pada sendi yang menyebabkan rasa sakit, bengkak dan kaku pada persendian karena autoimun. (AFY)

#### REFERENSI:

1. Olumiant [package insert]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2018.
2. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Lancet. 2009;373:659-672.
3. Hand Clinics. Advances in the Medical Treatment of Rheumatoid Arthritis [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135413/pdf/nihms305780.pdf>.

## Kualitas Hidup Pasien dengan Memperpanjang Terapi Adjuvan dengan Letrozole

MA.17R merupakan uji klinik fase III, secara acak yang membandingkan *letrozole* dengan plasebo setelah penggunaan penghambat *aromatase* selama 5 tahun sebagai terapi adjuvan kanker payudara reseptor hormon positif. Pasien telah mendapat terapi adjuvan penghambat *aromatase* selama 4,5 sampai 6 tahun. Dalam 2 tahun setelah menyelesaikan terapi penghambat *aromatase*, pasien mendapat *letrozole* 2,5 mg atau plasebo selama 5 tahun.

Hasil uji klinik pernah dilaporkan pada tahun 2016 di mana pemanjangan terapi adjuvan penghambat *aromatase* sampai 10 tahun menghasilkan *disease free survival* (DFS) yang lebih baik (5-year DFS: 95% vs 91%;  $p=0,01$ ) dan insidens kanker payudara kontralateral yang lebih rendah (insidens tahunan: 0,21% vs 0,49%;  $p=0,007$ ) dibandingkan plasebo tetapi *overall survival* (OS) tidak berbeda bermakna (5-year OS: 93% vs 94%;  $p=0,83$ ) antara kelompok *letrozole* dengan plasebo. Efek toksik terkait tulang lebih sering dilaporkan pada kelompok *letrozole* misalnya nyeri tulang, fraktur tulang, dan osteoporosis.

Baru-baru ini dilaporkan hasil analisis *outcome* sekunder dari uji klinik ini berupa kualitas hidup. Kualitas hidup dinilai menggunakan *Short Form-36* (SF-36) dan QOL yang spesifik menopause saat di awal dan setiap 12 bulan sampai 60 bulan. SF-36 merupakan kuesioner yang terdiri dari komponen fisik dan mental serta 8 subskala (fungsi fisik, peran secara fisik, nyeri, kesehatan secara umum, vitalitas, fungsi sosial, peran emosi, dan kesehatan mental). Sedangkan QOL yang spesifik menopause terdiri dari komponen vasomotor, psikososial, fisik, dan seksual.

Dalam uji klinik ini terdapat 1.918 pasien dan sejumlah 1.428 pasien menyelesaikan penilaian kualitas hidup di awal. Kepatuhan terhadap pengukuran kualitas hidup dinilai  $> 85\%$ . Skor awal komponen fisik (47,5 untuk *letrozole* dan 47,9 untuk plasebo) dan komponen mental (55,5 untuk *letrozole* dan

54,8 untuk plasebo) dari SF-36 mendekati population norms sebesar 50. Tidak terdapat perbedaan dalam hal rerata skor perubahan komponen fisik dan mental dan 8 domain kualitas hidup lainnya dari SF-36, kecuali subskala peran secara fisik. Tidak terdapat perbedaan yang ditemukan pada 4 domain dari kualitas hidup terkait menopause.

Kesimpulan dari uji klinik ini adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara klinis dalam hal kualitas hidup secara keseluruhan yang dinilai dengan SF-36 dan kualitas hidup terkait menopause antara kelompok *letrozole* dan plasebo. Data ini menunjukkan bahwa melanjutkan terapi penghambat *aromatase* setelah terapi sebelumnya selama 5 tahun dalam uji klinik ini tidak dikaitkan dengan perburukan kualitas hidup secara keseluruhan. (HLI)

#### REFERENSI:

1. Lemieux J, Brundage MD, Parulekar WR, Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI. Quality of life from Canadian Cancer Trials Group MA.17R: A randomized trial of extending adjuvant letrozole to 10 years. J Clin Oncol. 2018 doi: 10.1200/JCO.2017.75.7500.
2. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med. 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1604700.