

New Guideline in Dementia (Panduan Baru Dementia)

Yuliarni Syafrita

Subdiv. Neurobehaviour Bag. Neurologi FK-Unand
Mukernas dan PIN PERDOSSI, 2017. Yogyakarta

Pendahuluan

Seiring dengan perkembangan pengetahuan menyangkut etiologi dan perjalanan penyakit, maka dipandang perlu membuat panduan baru dalam rangka memperbaiki proses penanganan gangguan kognitif. Panduan baru terkait diagnostik dan terapi pada demensia, lebih didominasi oleh demensia Alzheimer. Hal ini tidak saja oleh karena insidennya yang lebih banyak dibandingkan jenis demensia yang lain, tapi lebih karena berkembang pesatnya hasil penelitian terkait patobiologi yang mendasari terjadinya demensia Alzheimer.

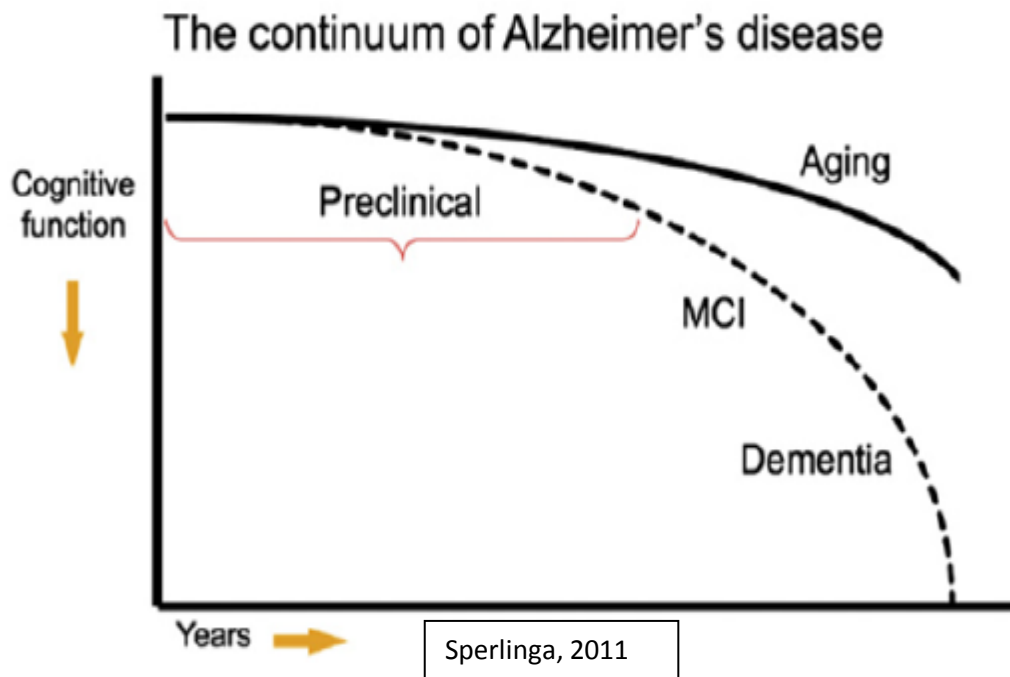
Para peneliti meyakini bahwa jauh sebelum gejala klinis penyakit Alzheimer muncul, sudah terjadi perubahan patologi pada jaringan otak. Perubahan tersebut diperkirakan sudah berlangsung 1 – 2 dekade sebelum gejala muncul (Cumming 2012, van Rossum 2012).

Sampai saat ini hasil pengobatan terhadap penderita demensia Alzheimer masih jauh dari harapan, hal ini dikarenakan diagnosis baru ditegakkan pada fase dimana kerusakan yang terjadi di jaringan otak sudah berat. Oleh sebab itu, untuk menekan angka demensia ini, maka sasaran pengobatan harus diarahkan pada stadium yang belum lanjut yaitu stadium *mild cognitive impairment* (MCI) atau bila mungkin pada stadium yang lebih awal. Masalahnya adalah bahwa meskipun semua demensia Alzheimer berkembang dari suatu fase MCI, namun tidak semua MCI akan berkembang menjadi demensia Alzheimer. Oleh sebab itu, disusunlah panduan baru, yang mengusung beberapa issue, diantaranya adalah :

1. Mengenalkan tiga tahapan dalam Penyakit Alzheimer (PA) yaitu tahap awal (Preklinis), tahap menengah (MCI) dan tahap lanjut (Demensia Alzheimer).
2. Domain kognitif awal yang terganggu tidak harus domain memori saja, bisa gangguan pada domain kognitif lain
3. Merefleksikan pemahaman yang lebih baik tentang perbedaan dan keterkaitan antara demensia Alzheimer dan non-Alzheimer, serta antara penyakit Alzheimer dan gangguan yang dapat mempengaruhi perkembangannya, seperti penyakit vaskular.

4. Diagnosis penyakit Alzheimer dapat ditegakkan saat pasien masih hidup (tidak perlu konfirmasi autopsy) dan dapat ditegakkan dengan kepastian yang lebih tinggi dan tidak menggunakan terminologi *Probable AD*
5. Mengenalkan biomarker sebagai penanda adanya proses patologi yang sudah berlangsung lama sebelum munculnya gejala klinis.

Berikut ini adalah perjalanan penyakit Alzheimer



Model perjalanan penyakit Alzheimer. Tahapan preklinis, mendahului gangguan kognitif ringan (MCI), meliputi kelompok dengan autosomal dominan (carrier), atau kasus dengan biomarker positif, namun belum memunculkan gejala klinis. Individu dengan biomarker positif yang telah menunjukkan kemunduran ringan (melebihi Baseline, melebihi yang diharapkan pada penuaan biasa, namun belum memenuhi kriteria MCI). Diagram ini merupakan model hipotesis untuk kesetaraan gambaran patologis dan klinis. Namun model ini tidak menyiratkan bahwa semua individu dengan bukti biomarker positif akan berlanjut ke fase klinis penyakit.

Panduan Diagnostik Demensia

Panduan baru terkait diagnostik dan terapi pada demensia, lebih didominasi oleh demensia Alzheimer. Hal ini tidak saja oleh karena insidennya yang lebih banyak di bandingkan jenis demensia yang lain, tapi lebih karena berkembang pesatnya hasil penelitian terkait patobiologi yang mendasari terjadinya demensia Alzheimer.

Stadium Penyakit Alzheimer

Stadium 1. Preklinik Alzheimer

Tahap preklinis penyakit Alzheimer (PA) menggambarkan fase ketika gejala klinis belum terlihat, namun penanda penyakit secara biologis sudah ditemukan (disebut dengan PA-Patologis/PA-P). Mengingat tidak adanya gejala klinis, pemeriksaan biomarker diperlukan untuk mendeteksi adanya proses penyakit, termasuk penumpukan beta amiloid dan perubahan dini pada sel saraf. Pada beberapa individu ditemukan, perubahan ambilan glukosa atau adanya deposisi beta amiloid dan adanya protein tau yang sudah dapat terdeteksi di cairan serebrospinal. Intervensi pada tahap ini lebih mungkin untuk memodifikasi penyakit. Karena data biomarker sampai saat ini masih dalam pengembangan terutama dalam standarisasi dan validasi, maka penggunaan tes pencitraan dan biomarker pada tahap ini direkomendasikan hanya untuk penelitian.

Biomarker didefinisikan sebagai parameter fisiologis, biokimia, atau anatomi yang bisa diukur secara *in vivo*, dapat dipercaya sebagai penanda adanya suatu penyakit atau risiko penyakit yang kemudian hari akan berkembang/muncul.

Beberapa biomarker penyakit Alzheimer diperkirakan sudah ada 10 sampai 20 tahun sebelum gejala klinis muncul. Panduan ini membagi biomarker penyakit Alzheimer menjadi 2 kategori: (1) petanda beta amyloid di otak dan (2) penanda cedera neuron. Saat ini, biomarker yang paling mudah mendeteksi adanya amyloid di otak adalah pencitraan berupa positron emission tomography (PET) dan pengukuran beta amyloid ($A\beta$) di cairan serebrospinal. Saat ini telah ditemukan zat *amyloidbinding radiopharmaceuticals labeled* dengan masa paruh 110 menit, yaitu [F-18] florbetapir, yang sudah mendapat persetujuan FDA, sehingga pemakaian PET untuk deteksi adanya beta-amyloid di otak semakin disukai. Biomarker untuk degenerasi neuron atau cedera neuron meliputi pengukuran kadar protein tau (baik tau total dan fosforilasi) pada cairan serebrospinal, aktivitas metabolisme jaringan otak diukur dengan perubahan serapan fluorodeoxyglucose (FDG) pada PET dan atrofi yang diukur dengan magnetic resonance imaging (MRI).

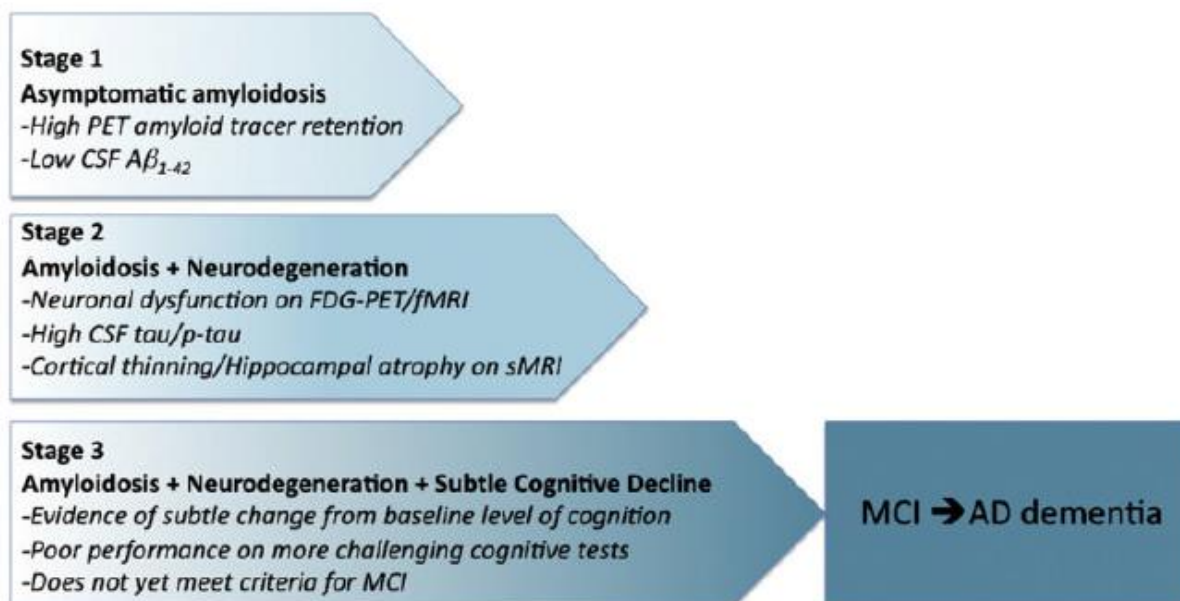
Marker fisiologi lebih spesifik menunjukkan proses biologi pada PA, sedangkan marker topografi lebih sensitif menunjukkan progresifitas penyakit tapi kurang spesifik untuk PA (Van Rossum, 2012). Atrofi, hipometabolisme, dan hipoperfusi dapat terjadi pada berbagai penyakit, namun adanya abnormal beta amyloid hanya ada pada sejumlah kecil penyakit dan itu menonjol pada PA. Tidak adanya abnormalitas beta-amyloid merupakan petunjuk bahwa

gangguan kognitif tidak disebabkan oleh PA, sedangkan temuan negatif pada MRI, FDG PET, atau SPECT tidak memiliki nilai prediktif negatif yang sama.

Meskipun biomarker semakin terbiasa dalam penelitian, penggunaannya secara klinis sebagai pemeriksaan rutin masih memerlukan pengujian dan validasi lebih lanjut.

Sejauh mana biomarker dapat memprediksi adanya munculnya klinis tetap harus diklarifikasi karena ada beberapa individu ini tidak akan pernah menunjukkan gejala klinis dalam masa hidupnya.

Berikut Gradasi stadium dari Stadium Preklinik



(Dikutip dari Sperling RA, 2011)

Stadium 2. Mild Cognitif Impairment(MCI)

Panduan ini mengklasifikasikan MCI ke dalam 3 kategori (Alberta, 2011):

- (1) Klinis MCI,
- (2) MCI disebabkan oleh penyakit Alzheimer (probabilitas menengah dan tinggi), dan
- (3) MCI bukan disebabkan penyakit Alzheimer.

Diagnosis MCI ditegakkan dari gejala klinis, pemeriksaan biomarker digunakan untuk mengetahui kemungkinan akan berkembang ke arah demensia Alzheimer. Kriteria MCI secara

klinis ditetapkan bila ada gejala gangguan kognitif yang terbukti dan terukur namun tidak mengganggu kemandirian. Untuk memastikan bahwa yang mendasari gangguan kognitif adalah penyakit Alzheimer, maka perlu disingkirkan penyakit sistemik atau penyakit otak lain yang dapat menyebabkan gangguan kognitif seperti gangguan vaskular, trauma, obat-obatan, atau depresi.

Ditemukannya biomarker pada penderita MCI, memberikan sinyal akan berkembang ke demensia Alzheimer di masa depan. Seberapa banyak yang akan berkembang menjadi demensia Alzheimer dan seberapa lama waktu yang dibutuhkan untuk menjadi demensia Alzheimer dan faktor risiko apa saja yang mempengaruhinya, belum sepenuhnya dimengerti. Hertze dan rekannya (2010) menemukan 71% pasien dengan sindrom MCI ec PA (dengan temuan A β rendah dan tau tinggi di CSS), berkembang menjadi demensia Alzheimer dalam waktu 5 tahun. Dua puluh sembilan persen dari pasien tersebut tidak menunjukkan perburukan kearah sindrom demensia dan secara kognitif relatif stabil bahkan setelah observasi selama setengah dekade. Keadaan ini menimbulkan ketidakpastian baik bagi dokter, pasien ataupun keluarga.

Ringkasan kriteria ini diuraikan di Tabel berikut

Diagnostic Category	Biomarker Probability of AD Etiology	A β (PET or cerebrospinal fluid)	Neuronal Injury (tau, FDG, sMRI)
MCI core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/indeterminant/untested	Conflicting/indeterminant/untested
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	Positive Untest	Untest Positive
MCI due to AD—high likelihood	Highest	Positive	Positive
MCI unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD=Alzheimer's disease, A β =amyloid β peptide, FDG=fluorodeoxyglucose, PET=positron emission tomography, sMRI=structural magnetic resonance imaging.

Dikutip dari Albert et al 2011

Stadium 3. Demensia Alzheimer

Guideline ini membagi demensia atas :

- 1) Probable Alzheimer's demensia
- 2) Possible Alzheimer's demensia
- 3) Probable atau Possible Alzheimer's demensia dengan bukti adanya biomarker.

Saat ini, dua kategori pertama ditujukan untuk penggunaan klinis, dan yang ketiga ditujukan untuk tujuan penelitian. Seperti MCI, pemeriksaan biomarker digunakan untuk memastikan apakah penyebabnya penyakit Alzheimer atau tidak. Karena pemahaman dan validitas pemeriksaan biomarker makin hari makin membaik, maka penerapannya dalam praktik klinis semakin menjanjikan.

Panduan Terapi pada Demensia

Saat ini tidak ada cara untuk membalikkan proses patologis PA. Obat yang tersedia saat ini tidak menghentikan proses degeneratif yang mendasarinya, tapi bisa memperlambat perkembangan penyakit dan oleh karena itu, bisa menunda penurunan gejala. Tujuan terapi secara spesifik adalah untuk menjaga kemampuan kognitif dan fungsional, meminimalkan gangguan perilaku, dan memperlambat perkembangan penyakit dengan pemeliharaan QoL pasien dan pengasuhnya.

Terapi Farmakologi Untuk Kognitif

1. Cholinesterase inhibitor (donepezil, rivastigmin dan galantamin) merupakan pilihan untuk demensia Alzheimer ringan dan sedang dan Memantin untuk demensia Alzheimer sedang dan berat
2. Pemakaian Cholinesterase inhibitor jangka lama menimbulkan efek samping berupa, mual, penurunan BB, Syncope, bradikardi dan peningkatan pemakaian pacu jantung.
3. Belum ada bukti yang mendukung penggunaan obat-obat lain untuk mencegah atau mengobati gejala gangguan kognitif

Terapi Untuk Gejala Perilaku

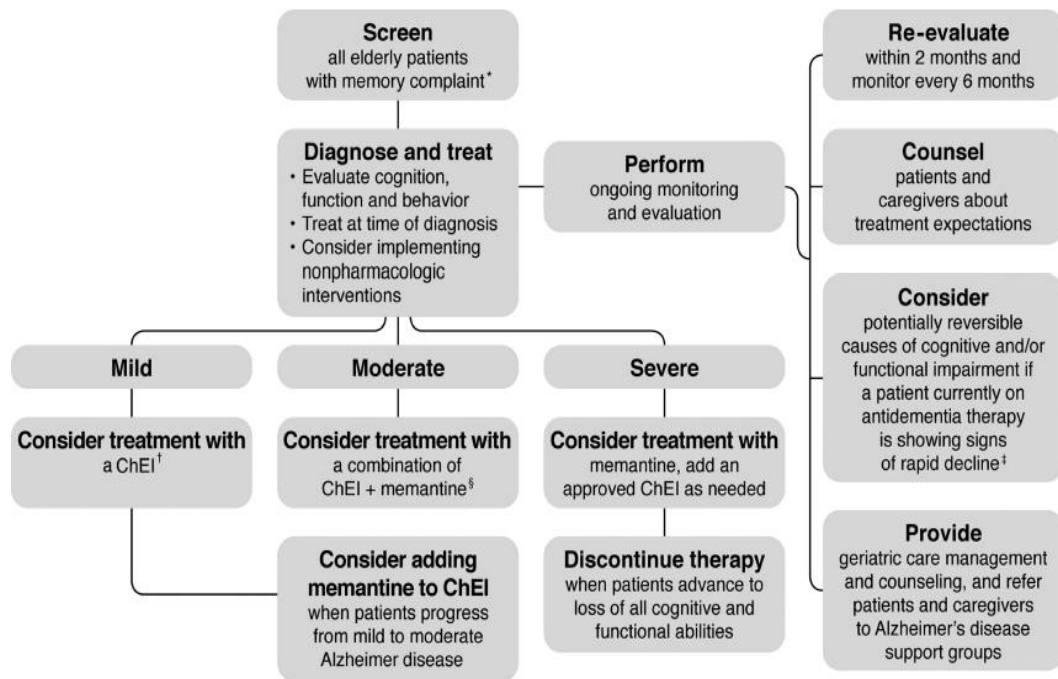
1. Penelitian menunjukkan bahwa pengobatan psikosis dan agitasi pada penderita demensia Alzheimer tidak memberikan manfaat yang besar, namun menimbulkan efek samping yang menimbulkan sedasi, gangguan metabolik dan menambah gangguan kognitif.
2. Ada bukti bahwa Citalopram bermanfaat untuk pengobatan agitasi pada penderita demensia Alzheimer, namun terkendala dengan efek samping terhadap jantung dan gangguan kognitif, yang timbul sehubungan dengan dosis yang digunakan
3. Cholinesterase inhibitor dan memantine secara signifikan tidak memiliki efek klinis yang mengganggu behavior
4. Ada bukti bahwa anti psikosis yang digunakan pada penderita demensia Alzheimer dosisnya bisa dikurangi dan dapat dihentikan tanpa menimbulkan efek rebound.

5. Hasil penelitian mengenai efek antidepresan yang digunakan pada penderita demensia Alzheimer, masih belum konsisten, Begitu juga untuk efek Psychostimulant yang digunakan untuk penderita demensia Alzheimer yang apati.

Terapi Pada Demensia yang lain

- Tidak ada bukti yang mendukung penggunaan galantamine, rivastigmine, donepezil, atau memantine pada demensia vaskular. (Kavirajan and Schneider 2007, Dichgans and colleagues 2008, Ballard et al.2008 dll)
- Panduan 2007 menyatakan bahwa cholinesterase inhibitor dapat dipertimbangkan untuk pasien Demensia Parkinson (PDD) ringan sampai sedang. Namun dalam perjalanan penelitian, ternyata tidak ada efek donepezil terhadap perbaikan ADL ataupun perilaku, walaupun pada post hoc analisa ditemukan perbaikan pada beberapa pengukuran kognitif (Dubois, et al 2012)
- Panduan 2007 menyatakan bahwa cholinesterase inhibitor dapat dipertimbangkan untuk pasien Demensia Lewy Bodies (DLB). Mori dan Kosaka 2012, menemukan bahwa Donepezil 5 dan 10 mg lebih superior memperbaiki kognitif dan perilaku dibanding placebo.
- Demikian pula, memantine tidak meningkatkan kognitif pada uji coba (RCT) terhadap pasien dengan DLB atau PDD.

Berikut Skema Pengobatan Demensia



Dikutip dari Sadowsky, 2012

Kesimpulan

1. Untuk meningkatkan hasil pengobatan pada penderita demensia, perlu dibuat panduan baru, yang dapat mendiagnosis penyakit Alzheimer pada stadium dini.
2. Ada tiga stadium penyakit Alzheimer, yaitu stadium Preklinis, MCI karena penyakit Alzheimer dan Demensia Alzheimer, dimana ketiga stadium itu ditegakkan dengan bantuan pemeriksaan biomarker
3. Diagnosis penyakit Alzheimer dapat ditegakkan saat pasien masih hidup (tidak perlu konfirmasi otopsi) dan dapat ditegakkan dengan kepastian yang lebih tinggi dan tidak menggunakan terminologi *Probable AD*
4. Ada dua kategori biomarker untuk penyakit Alzheimer, yaitu penanda beta-amyloid dan penanda cedera neuron
5. Saat ini, penggunaan cholinesterase inhibitor (donepezil, rivastigmin dan galantamin) serta memantin, untuk terapi demensia Alzheimer belum memberikan hasil yang memuaskan
6. Golongan cholinesterase inhibitor dan memantin, tidak terbukti bermanfaat untuk demensia vaskuler, parkinson dan FTD.

Daftar Pustaka

- Albert MS, DeKoskyb ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Foxg NC, et al. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, May ; 7(3): 270–279.
- Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, Van Straaten EC, et al. 2008. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: The Vantage study. *Curr Med Res Opin* ; 24(9):2561–2574
- Cummings J. 2012. Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Cummings Alzheimer's Research & Therapy*, 4:35
- Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. 2008. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: A randomized double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol*; 7(4):310–318
- Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, et al. 2012. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*; 27(10):1230–1238.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. 2005. Alzheimer's Disease International: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366:2112-211
- Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, Vanmechelen E, Blennow K, Hansson O. 2010. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years. *J Alzheimers Dis* , 21:1119-1128.
- Kavirajan H, Schneider LS. 2007. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* ; 6(9):782–792
- Mori E, Kosaka. 2012. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* ; 72(1):41–52
- Morris JC. Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005; 19:163–5
- Sadowsky CH, Galvin JE. 2012. Guidelines for the Management of Cognitive and Behavioral Problems in Dementia. *JABFM* May–June, Vol. 25 No.3
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*;7:280-292.

