

# KAJIAN EFEKTIVITAS, TOKSISITAS, DAN *COST-EFFECTIVENESS* OBAT-OBATAN PENYAKIT ALZHEIMER

Salsabila Andiyanti Putri\*, Kusnandar Anggadiredja

## Informasi Penulis **ABSTRACT**

Kelompok Keahlian Farmakologi  
dan Farmasi Klinik, Sekolah  
Farmasi ITB

### \*Korespondensi

[11620024@mahasiswa.itb.ac.id](mailto:11620024@mahasiswa.itb.ac.id)

*Alzheimer is a neurological disease characterized by loss of cognitive and non-cognitive functions. Drugs that can be used to treat Alzheimer's disease include donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine. This literature review covers the effectiveness, toxicity, and cost-effectiveness of these four drugs as Alzheimer's therapy options. Review of the pertinent literatures from the databases Google Scholar, Pubmed, and Science Direct showed that galantamine has the best effectiveness compared to other drugs because it can improve all aspects of Alzheimer's disease. The four drugs have toxicity effects that are not much different from one drug to another. Donepezil, galantamine, and memantine were cost-effective, whereas rivastigmine was not.*

**Keywords:** *Alzheimer's disease, Alzheimer's drugs, effectivity, toxicity, cost-effectiveness*

## ABSTRAK

Alzheimer merupakan salah satu penyakit saraf yang ditandai dengan hilangnya fungsi kognitif dan non kognitif. Obat yang dapat digunakan untuk mengatasi penyakit Alzheimer di antaranya adalah donepezil, galantamin, rivastigmin, dan memantin. Kajian pustaka ini mencakup efektivitas, toksisitas, dan *cost-effectiveness* dari keempat obat tersebut sebagai pilihan terapi Alzheimer. Kajian terhadap literatur terkait dari *database* Google Scholar, Pubmed, dan Science Direct menunjukkan bahwa galantamin memiliki efektivitas paling baik dibandingkan dengan obat lain karena dapat memperbaiki semua aspek penyakit Alzheimer. Keempat obat memiliki efek toksisitas yang tidak jauh berbeda antar satu obat dengan obat yang lainnya. Donepezil, galantamin, dan memantin *cost-effective*, sedangkan rivastigmin tidak.

**Kata kunci:** Penyakit Alzheimer, obat-obatan Alzheimer, efektivitas, toksisitas, *cost-effectiveness*

## PENDAHULUAN

Penyakit yang termasuk ke dalam gangguan neurologis salah satunya adalah demensia, yang 60-70% kasusnya merupakan Alzheimer. Secara global, demensia menduduki peringkat ketujuh sebagai penyebab kematian dan salah satu penyebab utama kecacatan serta ketergantungan pada lansia (WHO, 2023). Pada tahun 2023, WHO menyatakan bahwa saat ini, lebih dari 55 juta orang menderita Alzheimer di seluruh dunia, yang lebih dari 60% di antaranya merupakan penduduk di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Berdasarkan tatalaksana terapi dari Journal of Alzheimer's Disease (Grossberg, *et al.* 2019), obat-obatan yang telah disetujui oleh FDA untuk menangani Alzheimer di antaranya adalah donepezil, galantamin, rivastigmin, dan memantin. Donepezil, galantamin, dan rivastigmin merupakan Inhibitor Asetilkolinesterase yang digunakan pada Alzheimer ringan hingga sedang, sedangkan memantin merupakan antagonis reseptor NMDA yang digunakan pada Alzheimer sedang hingga berat (Grossberg *et al.* 2019). Di Indonesia sendiri, keempat obat tersebut telah disetujui oleh Badan POM untuk diedarkan. Namun, jika merujuk pada Formularium Nasional tahun 2022, obat yang tertera hanyalah donepezil. Dalam memilih terapi yang terbaik, tentunya ada beberapa hal yang harus dipertimbangkan, yaitu efektivitas, toksisitas dan *cost-effectiveness* dari terapi tersebut. *Cost-effectiveness* tersebut dapat dievaluasi secara farmakoekonomi, yaitu cabang ekonomi kesehatan yang berhubungan dengan mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan biaya dan konsekuensi produk dan layanan farmasi (Rai and Goyal, 2017). Namun, di Indonesia belum banyak studi yang membandingkan ketiga aspek tersebut dari pengobatan Alzheimer, baik dari percobaan, observasi, survey, maupun *review*. Kajian pustaka ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas, toksisitas, dan *cost-effectiveness* dari masing-masing keempat obat tersebut sebagai pilihan terapi Alzheimer.

## METODE

Kajian pustaka ini dilakukan dengan pencarian artikel yang membahas mengenai obat-obatan untuk mengatasi Alzheimer. Artikel yang

digunakan merupakan hasil studi yang dilakukan di beberapa negara. Artikel didapatkan dari tiga *database*, yaitu Google Scholar, PubMed, dan Science Direct. Pencarian artikel dimulai dari tanggal 21 September 2023 hingga 20 Oktober 2023. Dalam pencarian artikel, digunakan beberapa kata kunci dengan Boolean Operator, yaitu "effectivity of donepezil *or* galantamine *or* rivastigmine *or* memantine in Alzheimer's disease"; "donepezil *or* galantamine *or* rivastigmine *or* memantine toxicity"; "cost effectiveness of donepezil *or* galantamine *or* rivastigmine *or* memantine". Artikel yang digunakan dalam kajian pustaka ini merupakan artikel yang didapatkan dari pencarian menggunakan kata kunci, kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Kriteria inklusi dalam pencarian artikel adalah artikel yang menggunakan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, dipublikasikan pada rentang tahun 2000-2023, dan artikel yang memiliki DOI, sedangkan kriteria eksklusi dalam pencarian artikel adalah artikel yang tidak tersedia dalam bentuk *full text*, serta artikel dalam bentuk skripsi dan tesis. Kemudian, artikel yang telah didapat akan dikaji dan diklasifikasikan ke dalam definisi, prevalensi, dan terapi yang kemudian dibagi lagi untuk tiap obatnya.

## HASIL

Dari hasil pencarian, didapatkan 20 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Terdapat 6 artikel yang membahas mengenai donepezil, 5 artikel yang membahas mengenai galantamin, 5 artikel yang membahas mengenai rivastigmin, dan 7 artikel yang membahas mengenai memantin. Mayoritas penelitian menjelaskan tentang efektivitas dari masing-masing obat.

## DISKUSI

### Definisi

Berdasarkan *Pharmacotherapy Handbook 11<sup>th</sup> Ed.* (2020), Alzheimer merupakan penyakit progresif yang belum diketahui penyebabnya, yang ditandai dengan hilangnya fungsi kognitif dan fisik, umumnya dengan gejala berupa perubahan perilaku. Penurunan fungsi kognitif secara progresif tersebut termasuk kehilangan ingatan,

disorientasi, dan gangguan penilaian serta pembelajaran (Chisholm-Burns *et al.* 2015).

### Prevalensi

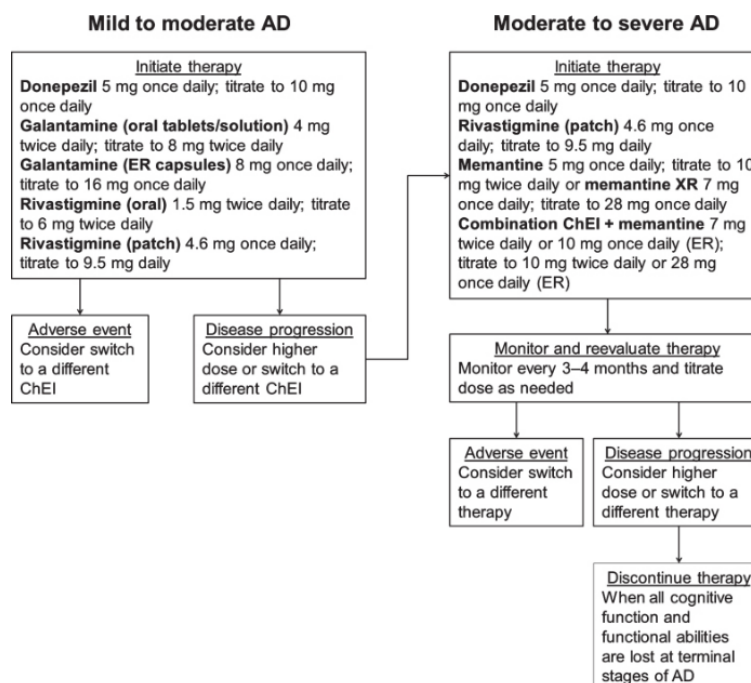
WHO menyatakan bahwa pada tahun 2023, lebih dari 55 juta orang menderita demensia di seluruh dunia, dengan persentase lebih dari 60% merupakan penduduk di negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2023). Berdasarkan Yayasan Alzheimer Indonesia (2019), Insiden Alzheimer meningkat dengan cepat di dunia, yang diperkirakan mendekati 46,8 atau 50 juta orang. Pada tahun 2016, di Indonesia diperkirakan ada

sekitar 1,2 juta orang yang mengidap Demensia, yang dapat meningkat menjadi 2 juta di tahun 2030 dan 4 juta di tahun 2050.

### Terapi

Tujuan dari terapi Alzheimer adalah untuk mempertahankan fungsi kognitif dan aktivitas kehidupan sehari-hari selama mungkin, dengan tujuan sekunder untuk mengobati gejala kejiwaan dan perilaku (Schwinghammer *et al.* 2020).

Berdasarkan Grossberg *et al.* (2019), tatalaksana terapi Alzheimer untuk fungsi kognitifnya adalah seperti disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Tatalaksana Terapi Alzheimer (Sumber: Grossberg et al. 2019)

Berdasarkan tatalaksana terapi di atas, pilihan obat untuk Alzheimer ringan hingga sedang adalah donepezil, galantamin (tablet, larutan, dan kapsul), dan rivastigmin (oral dan *patch*). Jika ada efek samping, maka ganti ke pilihan obat lain di golongan AChEI, sedangkan jika penyakit memburuk, tingkatkan dosis atau ganti ke obat lain di golongan AChEI. Untuk Alzheimer sedang hingga berat, pilihan obatnya adalah donepezil, rivastigmin (*patch*), memantin, dan kombinasi AChEI dengan memantin. Kondisi pasien harus dipantau tiap 3-4 bulan. Apabila ada efek samping, maka ganti ke pilihan obat lain, sedangkan jika

terdapat perburukan penyakit, tingkatkan dosis atau ganti ke terapi lain.

#### 1. Donepezil

Donepezil merupakan obat yang tergolong ke dalam Inhibitor Asetilkolinesterase. Obat ini menghalangi pemecahan asetilkolin menjadi kolin dan asetat di otak (Doody *et al.* 2001). Berdasarkan suatu *systematic review* dari RCT yang terdiri dari 31 studi dengan total 8.257 partisipan, pengobatan selama 12 atau 24 minggu dengan donepezil pada penderita Alzheimer ringan, sedang, atau berat menghasilkan sedikit

manfaat dalam fungsi kognitif, aktivitas sehari-hari, dan kondisi klinis global yang dinilai oleh dokter. Manfaat yang didapat dari penggunaan donepezil dosis 23 mg/hari tidak lebih besar dibandingkan dengan dosis 10 mg/hari, tetapi dosis 10 mg/hari manfaatnya sedikit lebih besar dibandingkan dosis 5 mg/hari. Namun, efek *withdrawal* dan efek samping yang dirasakan oleh pasien sebelum terapi berakhir terjadi lebih tinggi ketika dosis yang diberikan juga lebih tinggi (Birks & Harvey 2018).

Suatu *meta-analysis* lain dari RCT dengan total 15 artikel menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan plasebo, donepezil memiliki efikasi yang signifikan untuk menstabilkan atau memperlambat penurunan fungsi kognitif (SMD = -0.28, 95% CI (-0.39, -0.16);  $p < 0.00001$ ), hasil fungsional (SMD = 0.22, 95% CI (0.12, 0.33);  $p < 0.0001$ ), dan perubahan penilaian global pada pasien Alzheimer (OR = 1.48, 95% CI (1.14, 1.91);  $p = 0.003$ ), tetapi tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap hasil perilaku (SMD = -0.14, 95% CI (-0.29, 0.01);  $p = 0.06$ ). Hasil ini dilihat dari ADAS-cog (fungsi kognitif), ADCS-ADL (hasil fungsional), NPI (hasil perilaku) dan skor CIBIC+ (penilaian global). Hasil analisis menunjukkan bahwa dengan penggunaan donepezil, maka dapat terjadi perbaikan kondisi pada pasien Alzheimer ringan hingga sedang, sedang hingga berat, dan berat (Li *et al.* 2019).

Dari segi keamanan, antara kelompok donepezil dan plasebo tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ketika dibandingkan, yang artinya donepezil aman dan cukup dapat ditoleransi untuk pengobatan Alzheimer (Li *et al.* 2019). Berdasarkan laporan kasus, toksisitas donepezil termasuk emesis, mual, dan hiperglikemia (Gust *et al.* 2020). Overdosis donepezil dapat memicu krisis kolinergik, yang menyebabkan gejala seperti mual, muntah, keringat berlebih, dan salivasi. Gejala lain yang dapat muncul adalah bradikardia, hipotensi, depresi pernapasan, kolaps, dan kejang. Selain itu, dapat terjadi peningkatan kelemahan otot, yang apabila melibatkan otot pernapasan, maka dapat terjadi kematian. Beberapa kasus overdosis yang dilaporkan juga menunjukkan hepatotoksitas (Kumar 2023).

Dosis yang direkomendasikan untuk penggunaan donepezil pada Alzheimer ringan hingga sedang adalah 5 mg per hari, kemudian dapat ditingkatkan secara bertahap menjadi 10 mg per hari. Untuk Alzheimer sedang hingga berat, dosis dapat ditingkatkan secara bertahap menjadi 23 mg setelah pasien mengonsumsi dosis harian awal 10 mg selama minimal 3 bulan (Kumar 2023).

Berdasarkan suatu studi di Jerman mengenai *cost-effectiveness* donepezil jika dibandingkan dengan memanting atau tanpa pengobatan, penggunaan donepezil pada Alzheimer ringan sampai sedang dibandingkan dengan tanpa pengobatan berkaitan dengan 0,13 QALY yang diperoleh per pasien dan menghasilkan penghematan rata-rata sebesar €7,007 dari sudut pandang sistem layanan kesehatan dan €9,893 per pasien dari sudut pandang masyarakat. Pada pasien Alzheimer sedang hingga berat, jika dibandingkan dengan memanting, donepezil menghasilkan peningkatan QALY rata-rata 0,01 per pasien, dan penghematan rata-rata €1,960 dari sudut pandang sistem layanan kesehatan dan €2,825 dari sudut pandang perspektif Masyarakat (Fuh dan Wang 2007).

## 2. Galantamin

Galantamin merupakan obat yang juga tergolong ke dalam Inhibitor Asetilkolinesterase. Berdasarkan studi *controlled trial* di Eropa dan Kanada dengan total 653 partisipan, dalam kurun waktu enam bulan, pasien yang menerima galantamin memiliki hasil yang jauh lebih baik jika dilihat dari aspek penilaian kognitif jika dibandingkan dengan pasien dalam kelompok plasebo. Jika dibandingkan dengan pasien dalam kelompok plasebo, pasien dalam kelompok galantamin dosis tinggi yang menerima 32 mg sebagai dosis *maintenance* memiliki skor yang jauh lebih baik pada aspek penilaian disabilitas yang didasarkan pada penilaian aktivitas kehidupan sehari-hari melalui wawancara dengan *caregiver*. Maka, galantamin efektif dan dapat ditoleransi dengan baik pada penyakit Alzheimer karena dapat memperlambat penurunan kemampuan kognitif dan fungsional (Wilcock *et al.* 2000).

Suatu *meta-analysis* lain dari RCT dengan total 7 artikel menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan plasebo, galantamin efektif dalam

mengobati semua aspek penyakit Alzheimer dan merupakan pilihan pertama untuk pengobatan Alzheimer. Berdasarkan hasil studi, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok galantamin dan kelompok plasebo jika ditinjau menggunakan ADAS-cog (SMD = -0.49, 95% CI (-0.56, -0.43);  $p < 0.00001$ ), ADCS-ADL (SMD = 0.19, 95% CI (0.01, 0.37);  $p = 0.04$ ), NPI (SMD = -0.15, 95% CI (-0.24, -0.06);  $p = 0.001$ ), dan CIBIC+ (OR = 1.48, 95% CI (1.26, 1.73);  $p < 0.00001$ ). Galantamin bermanfaat untuk menstabilkan atau memperlambat penurunan fungsi kognitif, hasil fungsional, hasil perilaku, dan perubahan penilaian global pada pasien Alzheimer (Li *et al.* 2019).

Peningkatan dosis galantamin yang fleksibel masih dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Dalam 3 bulan, jika dibandingkan dengan kelompok plasebo, galantamin dengan dosis 24-32 mg/hari menghasilkan perbaikan pada fungsi kognitif yang diukur dengan ADAS-Cog, dan respons global yang jauh lebih baik yang diukur dengan CIBIC+. Gejala terkait perilaku tidak berubah secara signifikan dari tingkat awal pada kedua kelompok, yang kemungkinan disebabkan oleh durasi uji coba yang singkat, dan tidak ada pasien yang memiliki masalah perilaku pada awal penelitian. Intensitas efek samping, terutama gastrointestinal, terjadi dalam skala ringan hingga sedang (Rockwood 2001).

Gambaran klinis dari overdosis galantamin meliputi sindrom krisis kolinergik. Selain kelemahan otot atau fasikulasi, dapat dirasakan salivasi, mual parah, muntah, kram perut, berkeringat, lakrimasi, buang air kecil, buang air besar, bradikardia, hipotensi, depresi pernapasan, kolaps, dan kejang. Jika kelemahan otot yang memburuk melibatkan otot pernapasan, maka dapat terjadi kematian. Dosis untuk terapi Alzheimer adalah 8 mg sehari dan diminum setiap pagi. Kemudian, dosisnya dapat dititiasi hingga dosis pemeliharaan awal, yaitu 16 mg per hari (Kalola 2023).

Suatu studi di Korea menentukan *cost-effectiveness* galantamin jika dibandingkan dengan perawatan biasa. Didapatkan bahwa selama 5 tahun, terdapat peningkatan biaya per QALY dari manfaat klinis galantamin terhadap

perkembangan Alzheimer. Peningkatan biaya per QALY tersebut sebesar US\$4939 jika dibandingkan dengan perawatan biasa. Hasil ini menunjukkan bahwa penggunaan galantamin mungkin merupakan penggunaan sumber daya layanan kesehatan nasional Korea yang hemat biaya, dengan mempertimbangkan GDP di Korea (Suh 2009).

### 3. Rivastigmin

Rivastigmin merupakan obat yang juga tergolong ke dalam Inhibitor Asetilkolinesterase. Suatu *meta-analysis* dari RCT dengan total 4 artikel menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok rivastigmin dan kelompok plasebo jika ditinjau menggunakan ADAS-cog (SMD = -0.65, 95% CI (-1.06, -0.23);  $p = 0.002$ ), ADCS-ADL (MD = 1.80, 95% CI (0.20, 3.40);  $p = 0.03$ ), and CIBIC+ (OR = 2.08, 95% CI (1.53, 2.83);  $p < 0.00001$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa rivastigmin bermanfaat untuk menstabilkan atau memperlambat penurunan fungsi kognitif, hasil fungsional, dan perubahan penilaian global pada pasien Alzheimer. Pengobatan dengan Rivastigmin menunjukkan hasil positif dan perbaikan kondisi pada pasien Alzheimer ringan hingga sedang, sedang hingga berat, dan berat. Namun, efikasi rivastigmin dalam hasil perubahan perilaku masih dipertanyakan (MD = -0.50, 95% CI (-2.68, 1.68);  $p = 0.65$ ) (Li *et al.* 2019).

Rute administrasi rivastigmin terbagi menjadi dua, yaitu oral dan *patch* transdermal. Bentuk oral telah disetujui untuk pengobatan Alzheimer ringan hingga sedang, tetapi memiliki efek samping gastrointestinal. Bentuk *patch* transdermal dapat digunakan pada semua tahap Alzheimer, dan telah terbukti memiliki profil tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan bentuk oral, bahkan dibandingkan dengan ChEI lain (Khoury *et al.* 2018).

Terdapat studi lain yang membandingkan rivastigmin (6-12 mg setiap hari (oral) atau 9,5 mg setiap hari (transdermal)) dengan plasebo selama 26 minggu pengobatan, dan didapatkan hasil fungsi kognitif yang lebih baik, yang diukur dengan skor ADAS-Cog dan skor *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Selain itu, penilaian aktivitas sehari-hari serta penilaian dari dokter

secara global menunjukkan bahwa dari pasien Alzheimer yang mendapat pengobatan rivastigmin, hanya sedikit yang tidak mengalami perubahan. Namun, tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam perubahan perilaku. Dengan dosis tersebut, *patch* transdermal dapat dikatakan memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan kapsul, tetapi memiliki efikasi yang sebanding. Secara keseluruhan, pasien yang menerima rivastigmin memiliki kemungkinan dua kali lebih besar untuk menarik diri dari uji coba atau mengalami efek samping selama uji coba (Birks *et al.* 2015).

Jika dilihat dari efek samping, terdapat perbedaan signifikan antara kelompok rivastigmin dan plasebo, yang menunjukkan bahwa rivastigmin tidak cukup aman dan tidak dapat ditoleransi untuk pengobatan DA (Li *et al.*, 2019). Meskipun toksisitas terhadap rivastigmin jarang terjadi, tetapi tetap harus dipantau. Manifestasi toksisitas yang umum meliputi reaksi gastrointestinal yang parah, reaksi alergi pada kulit, dan efek pada sistem saraf pusat. Apabila gejala berlangsung lebih dari 48 jam, atau telah terjadi reaksi kulit yang parah, maka terapi harus dihentikan. Dosis yang direkomendasikan untuk Alzheimer ringan hingga sedang adalah 3 sampai 6 mg, dua kali sehari. Dimulai dengan 1,5 mg dua kali sehari, kemudian ditingkatkan 1,5 mg per dosis setiap dua minggu per pasien yang dapat ditoleransi. Dosis maksimum adalah 12 mg setiap hari (Patel 2023).

Berdasarkan suatu penelitian di Brazil yang membandingkan *cost-effectiveness* antara rivastigmin dan donepezil, rivastigmin dikatakan kurang *cost-effective* jika dibandingkan dengan donepezil. Berdasarkan analisis, donepezil merupakan pengobatan yang paling hemat biaya untuk Alzheimer ringan dan sedang. Untuk Alzheimer ringan, didapatkan bahwa rivastigmin meningkatkan QALY sebesar 0,58 (24,683.33 BRL), sedangkan donepezil meningkatkan QALY sebesar 0,61 (21,907.38 BRL). Pada Alzheimer sedang, rivastigmin menyebabkan peningkatan QALY sebesar 0,06 (34,222.96 BRL), sedangkan donepezil meningkatkan QALY sebesar 0,05 (27,414.96 BRL) (da Silva *et al.* 2019).

#### 4. Memantin

Memantin merupakan antagonis reseptor N-metil-D-aspartat yang tidak kompetitif, dengan afinitas sedang. Memantin berpotensi terapeutik pada beberapa penyakit neuropsikiatri, dengan mekanisme kerja yang bersifat neuroprotektif. Memantin dapat digunakan untuk pengobatan Alzheimer sedang hingga berat, baik sebagai monoterapi, maupun dalam kombinasi dengan inhibitor asetilkolinesterase (Grossberg dan Thomas 2009). Memantin mengurangi perkembangan penyakit Alzheimer terutama dengan meningkatkan sinyal kolinergik dengan menghambat hiperaktivasi glutamate (Tang *et al.* 2023).

Suatu *meta-analysis* dari RCT dengan total 10 artikel menunjukkan bahwa jika dibandingkan dengan plasebo, memantin memiliki pengaruh yang signifikan jika ditinjau berdasarkan ADAS-cog (SMD = -0.12, 95% CI (-0.24, -0.01); p = 0.03) dan ADCS-ADL19 (SMD = 0.15, 95% CI (0.05, 0.24); p = 0.003) pada pasien Alzheimer. Namun, tidak ditemukan pengaruh yang signifikan menurut ADCS-ADL23 (SMD = 0.00, 95% CI (-0.11, 0.12); p = 0.93), NPI (SMD = -0.11, 95% CI (-0.22, 0.01); p = 0.06) dan CIBIC+ (OR = 1.23, 95% CI (0.85, 1.78); p = 0.28). Dari hasil tersebut, didapatkan bahwa memantin dapat menstabilkan atau memperlambat penurunan fungsi kognitif, tetapi tidak berpengaruh secara signifikan pada hasil perilaku dan penilaian global dari dokter. Untuk hasil fungsional, terdapat perbedaan hasil antara penilaian menggunakan ADCS-ADL19 dan ADCS-ADL23. ADCS-ADL19 digunakan untuk pasien dengan Alzheimer sedang hingga berat, dan ADCS-ADL23 digunakan untuk pasien dengan Alzheimer ringan hingga sedang. Artinya, jika dilihat dari hasil fungsional, memantin memiliki pengaruh yang signifikan pada pasien dengan Alzheimer sedang hingga berat, dan tidak berpengaruh signifikan pada pasien dengan Alzheimer ringan hingga sedang (Li *et al.* 2019). Dari hasil studi lain, didapatkan bahwa memantin aman dan efektif dalam memodifikasi perkembangan hasil kognitif, fungsional, dan penilaian global pada pasien dengan Alzheimer sedang hingga berat, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan donepezil (Tampi dan Dyck 2007).

Memantin dapat ditoleransi dengan baik, meskipun tetap dapat menyebabkan pusing pada beberapa orang yang memakainya. Penambahan memantin pada pengobatan ChEI juga menghasilkan perburukan yang lebih sedikit jika dibandingkan dengan plasebo. Pada orang dengan Alzheimer ringan, memantin mungkin tidak lebih baik dibandingkan plasebo, yang artinya tidak ada manfaat dari memantin pada penderita Alzheimer ringan. (McShane *et al.* 2019). Efikasi memantin pada penilaian global dari dokter masih dipertanyakan pada pasien dengan Alzheimer ringan hingga sedang dan sedang hingga berat (Li *et al.* 2019).

Jika dilihat dari efek sampingnya, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara kelompok memantin dan kelompok plasebo pada semua pasien atau subkelompok, yang artinya memantin aman dan cukup dapat ditoleransi untuk pengobatan penyakit Alzheimer (Li *et al.*, 2019). Dosis *maintenance* memantine yang dianjurkan pada Alzheimer adalah 10 mg dua kali sehari untuk larutan atau tablet, dan 28 mg sekali sehari untuk kapsul *extended-release* (Kuns 2022).

Dari suatu uji klinis lain, didapatkan beberapa efek samping yang terjadi pada lebih dari 2%

pasien, yang hasil tersebut lebih besar dibandingkan dengan pasien yang menerima plasebo. Efek samping tersebut di antaranya adalah kelelahan, nyeri, hipertensi, pusing, sakit kepala, sembelit, muntah, sakit punggung, kebingungan, mengantuk, halusinasi, batuk, dispnea, agitasi, terjatuh, cedera, inkontinensia urin, diare, bronkitis, insomnia, infeksi saluran kemih, gejala mirip influenza, gaya berjalan tidak normal, depresi, infeksi saluran pernapasan atas, kecemasan, edema perifer, mual, anoreksia, dan arthralgia. Efek antagonisme 5HT-3 dari memantin dapat memberikan perlindungan terhadap efek samping gastrointestinal dari ChEI bila digunakan dalam terapi kombinasi (Grossberg & Thomas, 2009).

Berdasarkan suatu studi di Kanada yang membandingkan *cost-effectiveness* antara memantin dengan perawatan biasa pada pasien Alzheimer sedang hingga berat, didapatkan bahwa memantin menghasilkan 0,03 QALY tambahan dengan tanpa biaya tambahan, jika dibandingkan dengan perawatan biasa. Maka, monoterapi memantin menghasilkan manfaat kesehatan yang relevan jika dibandingkan dengan perawatan standar saja (Gagnon *et al.* 2007).

**Tabel 1.** Perbandingan efektivitas, toksisitas, dan cost-effectiveness

Aspek	Obat	Hasil
Efektivitas	Donepezil	Dapat memperbaiki fungsi kognitif, aktivitas sehari-hari (hasil fungsional), dan kondisi klinis global yang dinilai oleh dokter.
	Galantamin	Dapat memperbaiki fungsi kognitif, aktivitas sehari-hari (hasil fungsional), dan kondisi klinis global. Namun, studi lain menyebutkan bahwa galantamin efektif dalam mengobati semua aspek.
	Rivastigmin	Dapat memperbaiki fungsi kognitif, aktivitas sehari-hari (hasil fungsional), dan kondisi klinis global.
	Memantin	Dapat memperbaiki fungsi kognitif untuk semua tahap Alzheimer. Dapat memperbaiki aktivitas sehari-hari (hasil fungsional) pada Alzheimer sedang hingga berat. Namun, studi lain menyebutkan bahwa memantin efektif dalam memodifikasi perkembangan hasil kognitif, fungsional, dan kondisi klinis global pada Alzheimer sedang hingga berat, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi dengan donepezil.
Toksitas	Donepezil	Cukup dapat ditoleransi untuk pengobatan Alzheimer. Dosis rekomendasi pada Alzheimer ringan hingga sedang adalah 5 mg per hari (ditingkatkan menjadi 10 mg per hari). Untuk Alzheimer sedang hingga berat, dosis ditingkatkan secara bertahap menjadi 23 mg.
	Galantamin	Overdosis galantamin meliputi sindrom krisis kolinergik. Dosis untuk terapi Alzheimer adalah 8 mg per hari (ditingkatkan menjadi 16 mg per hari).
	Rivastigmin	Tidak cukup aman dan tidak dapat ditoleransi untuk pengobatan Alzheimer. Dosis yang direkomendasikan untuk Alzheimer ringan hingga sedang adalah 3 sampai 6 mg, dua kali sehari. Dosis maksimum adalah 12 mg setiap hari.
	Memantin	Aman dan cukup dapat ditoleransi untuk pengobatan penyakit Alzheimer. Dosis

Aspek	Obat	Hasil
		<i>maintenance</i> yang direkomendasikan adalah 10 mg dua kali sehari untuk larutan atau tablet, dan 28 mg sekali sehari untuk kapsul <i>extended-release</i> .
<i>Cost-effectiveness</i>	Donepezil	Dibandingkan dengan tanpa pengobatan berkaitan dengan 0,13 QALY per pasien dan penghematan rata-rata sebesar €7,007 dari sudut pandang sistem layanan kesehatan dan €9,893 per pasien dari sudut pandang masyarakat.
	Galantamin	Dibandingkan dengan perawatan biasa, terdapat peningkatan biaya per sebesar US\$4939 dalam 5 tahun.
	Rivastigmin	Dibandingkan dengan donepezil, rivastigmin dikatakan kurang <i>cost-effective</i> . Untuk Alzheimer ringan, rivastigmin meningkatkan QALY sebesar 0,58 (24,683.33 BRL), sedangkan donepezil meningkatkan QALY sebesar 0,61 (21,907.38 BRL).
	Memantin	Dibandingkan dengan perawatan biasa, memantin menghasilkan 0,03 QALY tambahan dengan tanpa biaya tambahan.

## KESIMPULAN

Dari hasil penelusuran pustaka, dapat disimpulkan bahwa galantamin memiliki efektivitas paling baik dibandingkan dengan obat-obat lain, karena dapat memperbaiki semua aspek penyakit Alzheimer, yaitu fungsi kognitif, hasil fungsional, hasil perilaku, dan perubahan penilaian global. Donepezil juga menunjukkan efektivitas yang baik, tetapi dari aspek perubahan perilaku masih belum menunjukkan perubahan yang signifikan. Dari segi toksisitas, efek yang ditimbulkan dari keempat obat tersebut tidak jauh berbeda antar satu obat dengan obat yang lainnya. Keempatnya memiliki dosis rekomendasi yang berbeda untuk tiap rute administrasi, bentuk sediaan, dan tahapan Alzheimer. Hasil studi *cost-effectiveness* keempat obat menyebutkan bahwa donepezil, galantamin, dan memantin *cost-effective*, sedangkan rivastigmin tidak. Keterbatasan dalam kajian pustaka ini adalah kurangnya literatur hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan di Indonesia, dan adanya artikel yang tahun publikasinya sudah cukup lama.

## REFERENSI

Birks JS, Harvey RJ, 2018, Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(6), doi: 10.1002/14651858.cd001190.pub3.

Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, and Graham SM, 2007, Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease, *Alzheimers Dement*, 3: 7-17, doi: 10.1016/j.jalz.2006.10.004.

Gust C, Pugliese N, Stern G, 2020, Suspected donepezil toxicity: A case report, *Clinical case reports*, 8(12): 2818-2823, doi: 10.1002/ccr3.3245.

Kumar A, 2023, Donepezil, StatPearls - NCBI Bookshelf, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/#article-20656.s8>.

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, 2000, Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial, *BMJ*, 321(7274): 1445-1445, doi: 10.1136/bmj.321.7274.1445.

Rockwood K, 2001, Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(5): 589-595, doi: 10.1136/jnnp.71.5.589.

Kalola UK, 2023, Galantamine, StatPearls - NCBI Bookshelf, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574546/#article-139168.s8>.

Suh GH, 2009, Modeling the Cost-Effectiveness of Galantamine for Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease in Korea, *Value in Health*, 12, S49-S54, doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00627.x.

Li DD, Zhang YH, Zhang W, Zhao P, 2019, Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease, *Frontiers in Neuroscience*, 13, doi: 10.3389/fnins.2019.00472.

Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J, 2015, Rivastigmine for Alzheimer's disease, Cochrane Database of Systematic Reviews, doi: 10.1002/14651858.cd001191.pub4.

Patel PH, 2023, Rivastigmine, StatPearls - NCBI Bookshelf,



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557438/#article-28629.s8>.

Khoury R, Rajamanickam J, Grossberg GT, 2018, An update on the safety of current therapies for Alzheimer's disease: focus on rivastigmine, *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 9(3): 171–178, doi: 10.1177/2042098617750555.

da Silva LR, Vianna CM, Mosegui GB, Peregrino AA, Marinho V, Laks J, 2019, Cost-effectiveness analysis of the treatment of mild and moderate Alzheimer's disease in Brazil, *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(3): 218–224, doi: 10.1590/1516-4446-2017-0021.

McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider LS, Farrimond L, Maayan N, Ware J, Debarros J, 2019, Memantine for dementia, *The Cochrane Library*, Elsevier BV, doi: 10.1002/14651858.cd003154.pub6.

Grossberg G, Thomas S, 2009, Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer disease and other dementias, *Clinical Interventions in Aging*, 367, doi: 10.2147/cia.s6666.

Tang B, Wang Y, Ren, J, 2023, Basic information about memantine and its treatment of Alzheimer's disease and other clinical applications, *Ibrain*, 9(3): 340–348, doi: 10.1002/ibra.12098.

Tampi RR, Dyck CHV, 2007, Memantine: efficacy and safety in mild-to-severe Alzheimer's disease, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(2): 245–258, doi: 10.2147/ndt.2007.3.2.245.

Statistik tentang Demensia - Alzheimer Indonesia. (n.d.). <https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/>

Gagnon M, Rive B, Hux M, Guilhaume C, 2007, Cost-Effectiveness of Memantine Compared with Standard Care in Moderate-to-Severe Alzheimer Disease in Canada *The Canadian Journal of Psychiatry*, 52(8): 519–526, doi: 10.1177/070674370705200810.

Grossberg GT, Tong G, Burke AD, Tariot PN, 2019, Present Algorithms and Future Treatments for Alzheimer's Disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(4): 1157–1171, doi: 10.3233/jad-180903.

Schwinghammer TL, DiPiro JT, Ellingrod V, DiPiro CV, 2020, *Pharmacotherapy Handbook*, Eleventh Edition, McGraw Hill Professional.

Fuh J, Wang S, 2007, Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(1): 73–78. <https://doi.org/10.1002/gps.1842>

Rai M dan Goyal R, 2017, Pharmacoeconomics in Healthcare, 465–472 in *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research*, Elsevier Inc., <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00034-1>

Kuns B, 2022, Memantine, *StatPearls - NCBI Bookshelf*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>

Dementia, 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Statistik tentang Demensia - Alzheimer Indonesia, 2019, <https://alzi.or.id/statistik-tentang-demensia/>

Republik Indonesia, Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/MENKES/1970/2022 tentang Perubahan atas Keputusan Menteri Kesehatan tentang Formularium Nasional, Jakarta