



## Penggunaan Lecanemab Pada Alzheimer: Sebuah Harapan Baru

Cyntia Arum Budi Rustiawati<sup>1\*</sup>, Josafat Pondang<sup>2</sup>

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang,  
Jawa Tengah<sup>1</sup>

Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Maguan Husada, Pracimantoro, Wonogiri<sup>2</sup>

Email: [cyntiarum@gmail.com](mailto:cyntiarum@gmail.com)<sup>1</sup>, [realjosafatsinaga@gmail.com](mailto:realjosafatsinaga@gmail.com)<sup>2</sup>.

### ARTIKEL INFO

Kata Kunci: Lecanemab; Alzheimer; terapi medikamentosa; *Randomized Controlled Trial (RCT)*.

### ABSTRAK

Penyakit Alzheimer merupakan beban global pada sistem kesehatan, dengan terapi yang saat ini terbatas, namun penelitian terbaru menunjukkan potensi terapi baru, lecanemab, dalam mengurangi akumulasi beta-amiloid otak dan memperbaiki hasil klinis pada pasien Alzheimer dini. Penelitian ini bertujuan untuk membahas mengenai Lecanemab sebagai opsi terbaru dalam terapi medikamentosa dari Alzheimer. Penelitian ini akan mengadopsi desain *Randomized Controlled Trial (RCT)* guna memastikan tingkat kontrol yang optimal dan validitas hasil. Sasaran populasi adalah pasien penyakit Alzheimer pada tahap ringan hingga sedang, dengan sampel dipilih secara acak dari pusat perawatan kesehatan khusus Alzheimer. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa Lecanemab memberikan harapan baru dalam terapi Alzheimer dengan perbaikan fungsi kognitif dan penghapusan plak amiloid secara signifikan. Meskipun uji klinis masih berlanjut, manfaat Lecanemab tampak lebih besar dibandingkan dengan risiko dan efek samping, menunjukkan potensi untuk menjadi gold standard dalam terapi medikamentosa Alzheimer di masa depan. Implikasi dari penelitian mengenai lecanemab adalah bahwa terapi ini menjanjikan sebagai suatu harapan baru dalam pengobatan Alzheimer, dengan hasil uji klinis yang menggembirakan terhadap perbaikan fungsi kognitif dan pengurangan plak amiloid. Meskipun masih memerlukan lebih banyak penelitian, lecanemab menunjukkan manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan risiko dan efek samping, dan kemungkinan menjadi standar emas dalam pengobatan Alzheimer di masa depan.

**Correspondent Author: Cyntia Arum Budi Rustiawati**

Email: [cyntiarum@gmail.com](mailto:cyntiarum@gmail.com)

Artikel dengan akses terbuka di bawah lisensi



### Pendahuluan

Penyakit Alzheimer (AD) adalah masalah kesehatan utama pada penuaan yang memberikan beban besar pada sistem layanan kesehatan secara global. Meskipun terdapat terapi simptomatik yang disetujui, terapi ini hanya memberikan manfaat klinis yang sederhana dan tidak berdampak pada perkembangan penyakit. Satu antibodi anti-amiloid (aducanumab) telah mempercepat persetujuan dari FDA (*Food and Drug Administration*) hal ini tidak memenuhi kebutuhan terapi DA yang belum terpenuhi. Oleh karena itu, terapi pengubah penyakit sangat diperlukan untuk meningkatkan kehidupan penderita DA dan mengurangi

beban global penyakit ini. Penyakit Alzheimer ditandai dengan akumulasi plak neuritis abnormal dan kekusutan *neurofibrillary* (McDade et al., 2022).

Plak adalah lesi mikroskopis berbentuk bola yang memiliki inti beta-peptida amiloid ekstraseluler yang dikelilingi oleh ujung aksonal yang membesar. Peptida beta-amiloid berasal dari protein transmembran yang dikenal sebagai Protein Prekursor Amiloid (APP). Peptida beta-amiloid dibelah dari APP melalui aksi protease bernama alfa, beta, dan gamma-sekretase. Biasanya, APP dibelah oleh alfa atau beta-sekretase dan fragmen kecil yang dibentuk olehnya tidak beracun bagi neuron. Namun, pembelahan berurutan oleh beta dan kemudian gamma-sekretase menghasilkan 42 peptida asam amino (beta-amiloid 42). Peningkatan kadar beta-amiloid 42 menyebabkan agregasi amiloid yang menyebabkan toksisitas saraf. Beta-amiloid 42 mendukung pembentukan protein amiloid fibrilar agregat dibandingkan degradasi APP normal (Tong, Wu, Li, & Cheung, 2018).

Saat ini telah ditemukan terapi medikamentosa anyar pada alzheimer selain daripada terapi konvensional. Peneliti telah menemukan lecanemab, suatu *anti-beta-amyloid (A $\beta$ ) monoclonal antibody (mAb)* yang terutama dipakai pada fase awal Alzheimer. Dalam studi acak fase 2 (studi 201 inti), pengobatan lecanemab menghasilkan penurunan amiloid otak yang kuat dan bergantung pada dosis, penurunan yang lebih lambat pada ukuran hasil klinis, dan perubahan biomarker yang konsisten secara terarah pada 18 bulan. Persetujuan Leqembi didasarkan pada data dari studi klinis Clarity AD yang bersifat konfirmatori, *double-blind*, kelompok paralel, dan terkontrol *plasebo* global yang ekstensif (Huang, Chao, & Hu, 2020).

Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh (Knopman, 2023) menyoroti bahwa, meskipun studi klinis menunjukkan keefektifan lecanemab dalam menurunkan beban A $\beta$  pada individu dengan demensia Alzheimer (DA) ini dibandingkan dengan plasebo, belum ada evaluasi langsung yang membandingkan lecanemab dengan obat-obatan DA lainnya. Penelitian tersebut juga mengindikasikan bahwa penggunaan kombinasi lecanemab dengan terapi lainnya dapat memiliki potensi untuk meningkatkan hasil pada pasien dengan DA. Sementara itu, penelitian oleh (McDade et al., 2022) menemukan bahwa terapi lecanemab dapat menghasilkan penurunan signifikan dalam plak amyloid dan menunjukkan potensi dalam memperlambat progresivitas penyakit. Lebih lanjut, pemantauan pasien pasca perawatan ditujukan terutama untuk mendeteksi adanya amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) dan untuk memandu keputusan penatalaksanaan yang bertujuan untuk meminimalkan risiko kemungkinan memburuk atau terulangnya ARIA, sebagaimana disarankan dalam penelitian oleh (Zhang et al., 2022).

Pada penelitian ini kurangnya evaluasi langsung terhadap efektivitas Lecanemab dibandingkan dengan terapi medikamentosa Alzheimer yang sudah ada saat ini. Meskipun beberapa uji klinis menunjukkan hasil yang menggembirakan terkait perbaikan fungsi kognitif dan pengurangan plak amiloid, belum ada penelitian yang membandingkan Lecanemab dengan obat-obatan Alzheimer lainnya secara langsung. Selain itu, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi efikasi jangka panjang dan potensi efek samping dari penggunaan Lecanemab. Kebaharuan dari penelitian ini terletak pada harapan baru yang dihadirkan oleh Lecanemab sebagai terapi Alzheimer, dengan menunjukkan manfaat yang lebih besar dibandingkan dengan risiko dan efek samping yang terkait. Penelitian dan pengembangan lebih lanjut terhadap Lecanemab diharapkan dapat mengkonfirmasi statusnya sebagai gold standard

dalam pengobatan Alzheimer, menggantikan terapi medikamentosa yang ada saat ini dan memberikan solusi yang lebih efektif bagi penderita Alzheimer.

Penelitian ini melibatkan 1.795 orang dengan DA dini berusia 50 hingga 90 tahun dan mengacak mereka untuk menerima lecanemab dengan dosis 10mg/kg setiap dua minggu atau plasebo. Titik akhir utama penelitian ini adalah perubahan dari baseline dalam *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (CDR-SB) pada bulan ke-18. CDR-SB diukur dalam rentang antara 0 dan 18, dengan skor yang lebih tinggi menunjukkan penurunan yang lebih signifikan. Perubahan rata-rata CDR-SB dari awal pada 18 bulan adalah 1,21 dan 1,66 untuk kelompok lecanemab dan plasebo. Individu yang diobati dengan Lecembi menunjukkan penurunan penurunan klinis yang signifikan secara statistik sebesar -0,45 pada skala kognitif dan fungsional global, dibandingkan dengan plasebo dalam 18 bulan, menunjukkan penurunan penurunan klinis sebesar 27%. Penelitian ini bertujuan untuk membahas mengenai Lecanemab sebagai opsi terbaru dalam terapi medikamentosa dari Alzheimer (Jeffrey L. Cummings, Tong, & Ballard, 2019).

Penelitian ini sangatlah penting mengingat Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang menimbulkan beban kesehatan global yang besar dan belum memiliki terapi yang memadai. Dengan adanya Lecanemab sebagai harapan baru dalam pengobatan Alzheimer, penelitian ini menjadi mendesak untuk mengevaluasi potensi dan efektivitasnya secara lebih mendalam. Pasalnya, populasi penderita Alzheimer terus meningkat seiring dengan penuaan populasi, sehingga diperlukan terapi yang lebih efektif untuk mengatasi tantangan ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi potensi Lecanemab sebagai terapi baru untuk Alzheimer, dengan fokus pada perbaikan fungsi kognitif pasien dan pengurangan plak amiloid dalam uji klinis. Manfaatnya adalah memberikan wawasan baru terhadap pengobatan Alzheimer dengan menyediakan data yang mendukung efikasi dan efektivitas Lecanemab, serta memberikan pandangan optimis terhadap masa depan terapi Alzheimer. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian dan pengembangan lebih lanjut terhadap Lecanemab, dengan harapan dapat menjadi standar emas dalam pengobatan Alzheimer di masa depan, menggantikan terapi medikamentosa yang ada saat ini dan memberikan solusi yang lebih efektif bagi penderita Alzheimer.

## **Metode Penelitian**

Penelitian ini akan mengadopsi desain *Randomized Controlled Trial* (RCT) guna memastikan tingkat kontrol yang optimal dan validitas hasil. Sasaran populasi adalah pasien penyakit Alzheimer pada tahap ringan hingga sedang, dengan sampel dipilih secara acak dari pusat perawatan kesehatan khusus Alzheimer. Kriteria inklusi melibatkan diagnosis sesuai kriteria DSM-5, stadium penyakit ringan hingga sedang, dan ketiadaan kontraindikasi terhadap terapi lecanemab. Di sisi lain, pasien dengan riwayat alergi terhadap lecanemab, penyakit Alzheimer stadium lanjut, atau kondisi medis memerlukan antikoagulan akan dikecualikan. Melalui randomisasi, peserta akan terbagi menjadi kelompok perlakuan (*lecanemab*) dan kelompok kontrol (*placebo*). Intervensi melibatkan pemberian lecanemab atau plasebo sesuai kelompok, dengan pengukuran variabel melibatkan pemantauan level amyloid beta dan evaluasi skor klinis sebelum dan setelah intervensi. Keamanan dijaga dengan pemantauan rutin menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) untuk deteksi dini *Allergic Rhinitis and*

*Impact on Asthma* (ARIA), serta pemantauan gejala dan efek samping. Analisis data akan menggunakan metode statistik.

## Hasil dan Pembahasan

### Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer adalah penyakit *neurodegeneratif* dengan permulaan yang berbahaya dan gangguan fungsi perilaku dan kognitif yang progresif termasuk memori, pemahaman, bahasa, perhatian, penalaran, dan penilaian. Onset sebelum usia 65 tahun (*onset dini*) tidak biasa dan terjadi pada kurang dari 10% pasien penyakit Alzheimer. Gejala penyakit Alzheimer tergantung pada stadium penyakitnya. Penyakit Alzheimer diklasifikasikan menjadi tahap praklinis atau tanpa gejala, ringan, dan demensia tergantung pada derajat gangguan kognitif. Tahapan ini berbeda dengan klasifikasi penyakit Alzheimer DSM-5. Gejala awal dan paling umum yang muncul adalah hilangnya memori jangka pendek secara episodik dengan sedikit memori jangka panjang dan dapat muncul pada sebagian besar pasien meskipun bukan gejala yang muncul. Gangguan memori jangka pendek diikuti dengan gangguan dalam pemecahan masalah, penilaian, fungsi eksekutif, kurangnya motivasi dan disorganisasi, yang menyebabkan masalah multitasking dan pemikiran abstrak. Pada tahap awal, gangguan fungsi eksekutif berkisar dari yang tidak kentara hingga signifikan. Hal ini diikuti dengan gangguan berbahasa dan gangguan keterampilan *visuospasial*. Gejala neuropsikiatri seperti apatis, penarikan diri dari pergaulan, rasa malu, agitasi, psikosis, dan pengembaraan juga umum terjadi pada tahap pertengahan hingga akhir. Kesulitan melakukan tugas motorik yang dipelajari (*dispraxia*), disfungsi penciuman, gangguan tidur, tanda-tanda motorik ekstrapiramidal seperti distonia, akatisia, dan gejala parkinson terjadi pada tahap lanjut penyakit. Hal ini diikuti oleh refleks primitif, inkontinensia, dan ketergantungan total pada pengasuh (Tang, Lutz, & Xing, 2019).

Penyakit Alzheimer adalah penyakit *neurodegeneratif* bertahap dan progresif yang disebabkan oleh kematian sel saraf. Biasanya dimulai di korteks entorhinal di hipokampus. Ada peran genetik yang teridentifikasi pada penyakit Alzheimer dini dan lanjut. Trisomi 21 merupakan faktor risiko demensia dini. Beberapa faktor risiko telah dikaitkan dengan penyakit Alzheimer. Bertambahnya usia merupakan faktor risiko terpenting penyakit Alzheimer. Cedera kepala traumatis, depresi, penyakit kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular, usia orang tua yang lebih tinggi, merokok, riwayat demensia dalam keluarga, peningkatan kadar homosistein, dan adanya alel APOE e4 diketahui meningkatkan risiko penyakit Alzheimer. Pendidikan tinggi, penggunaan estrogen oleh wanita, penggunaan agen anti inflamasi, aktivitas santai seperti membaca atau memainkan alat musik, pola makan sehat dan olahraga aerobik secara teratur diketahui menurunkan risiko penyakit Alzheimer (Maccioni et al., 2018).

Pemeriksaan fisik lengkap dengan pemeriksaan neurologis mendetail dan pemeriksaan status mental diperlukan untuk mengevaluasi stadium penyakit dan menyingkirkan kemungkinan kondisi lainnya. Penilaian klinis yang komprehensif dapat memberikan akurasi diagnostik yang masuk akal pada sebagian besar pasien. Pemeriksaan neurologis terperinci penting untuk menyingkirkan kondisi lain. Pada penyakit Alzheimer, pemeriksaan neurologis biasanya normal. Pemeriksaan fisik normal kecuali anosmia. Anosmia juga ditemukan pada pasien dengan penyakit Parkinson, demensia dengan badan Lewy, dan TBI dengan atau tanpa demensia, namun tidak pada pasien dengan VCI atau depresi. Pada penyakit Alzheimer stadium

lanjut, pasien tidak menunjukkan tanda-tanda lateral. Mereka akhirnya menjadi bisu, gagal menanggapi permintaan verbal, tetap terbaring di tempat tidur, dan sering kali berada dalam kondisi vegetatif yang terus-menerus. Pemeriksaan status mental harus menilai konsentrasi, perhatian, memori terkini dan jauh, bahasa, fungsi visuospasial, praksis, dan fungsi eksekutif (Haapasalo & Hiltunen, 2018).

Pemeriksaan standar singkat seperti pemeriksaan status mental mini kurang sensitif dan spesifik, meskipun dapat digunakan untuk skrining. Pemeriksaan laboratorium rutin tidak menunjukkan kelainan spesifik. Hitung darah lengkap (CBC), panel metabolik lengkap (CMP), hormon perangsang tiroid (TSH), B12 biasanya diperiksa untuk menyingkirkan penyebab lainnya. CT otak menunjukkan atrofi serebral dan melebarnya ventrikel ketiga. Hal ini bersifat sugestif tetapi tidak spesifik karena kelainan ini juga terdapat pada penyakit lain dan orang dengan perubahan normal terkait usia. Analisis cairan serebrospinal (CSF) untuk beta-amiloid 42 yang rendah dan peningkatan tau sangat membantu dalam diagnosis tahap praklinis. EEG biasanya menunjukkan perlambatan umum tanpa fitur fokus. Ini membantu secara diagnostik tetapi masih tidak spesifik. Metode yang paling dapat diandalkan untuk mendeteksi gangguan kognitif ringan pada tahap awal penyakit adalah tes neuropsikologis (Goyal et al., 2024).

Baru-baru ini, MRI volumetrik digunakan untuk mengukur perubahan volumetrik di otak secara tepat. Pada penyakit Alzheimer, MRI volumetrik menunjukkan penyusutan pada lobus temporal medial. Namun, atrofi hipokampus juga dikaitkan dengan penurunan memori normal terkait usia, sehingga penggunaan MRI volumetrik untuk deteksi dini penyakit Alzheimer masih dipertanyakan. Peran pasti MRI volumetrik untuk membantu diagnosis penyakit Alzheimer belum sepenuhnya diketahui. Teknik pencitraan otak fungsional seperti PET, fMRI, dan SPECT digunakan untuk memetakan pola disfungsi di area otak yang lebih kecil di lobus temporal medial dan parietal (Goyal et al., 2024).

Studi-studi ini mungkin berguna dalam deteksi dini dan pemantauan perjalanan klinis; namun, perannya dalam diagnosis penyakit Alzheimer belum sepenuhnya diketahui. Baru-baru ini, terdapat perkembangan dalam teknik pencitraan otak untuk mendeteksi ciri-ciri histologis inti penyakit Alzheimer, yaitu plak amiloid dan kekusutan neurofibrillary. Kegunaan teknik ini masih diselidiki. Pengujian genetik biasanya tidak dianjurkan untuk penyakit Alzheimer. Kadang-kadang dapat digunakan dalam keluarga dengan bentuk penyakit Alzheimer dini yang jarang terjadi (Goyal et al., 2024).

## **Terapi yang Sudah Ada**

### **1. Terapi Non-Spesifik**

Antidepresan biasanya digunakan untuk gejala depresi, dan dapat memperbaiki sifat mudah marah, suasana hati tertekan, apatis, perubahan nafsu makan, dan pola tidur. Yang paling sering digunakan adalah obat antidepresan golongan SSRI, seperti sertraline, fluoxetine, paroxetine, citalopram, atau escitalopram. Antidepresan dari kelas lain termasuk *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin* (misalnya *venlafaxine*), dan obat lain seperti trazodone, bupropion, dan mirtazapine juga dapat digunakan. Antidepresan trisiklik biasanya dihindari karena efek samping antikolinergiknya. Antidepresan sering kali meningkatkan perasaan sejahtera, siklus tidur, kecemasan, dan mudah tersinggung pada pasien, dan terkadang dapat meningkatkan konsentrasi, tetapi tidak meningkatkan kognisi. Gejala psikotik umumnya memberikan respons terbaik terhadap obat antipsikotik, yaitu neuroleptik. Beberapa laporan

menunjukkan gejala psikotik terbatas atau tidak ada perbaikan dengan terapi inhibitor asetilkolinesterase, memantin, atau terapi antidepresan. Namun, secara umum, antagonis dopaminergik diperlukan untuk mengatasi gejala ini secara signifikan, dan neuroleptik atipikal paling sering digunakan (Gareri et al., 2014).

Obat-obatan ini, termasuk *quetiapine*, *risperidone*, *olanzapine*, dan *clozapine*, tetapi juga *iloperidone*, *aripiprazole*, dan *ziprazidone*, semuanya tidak disetujui oleh FDA untuk penggunaan ini. Faktanya, obat-obatan tersebut mempunyai label peringatan pada kemasannya di AS yang menyatakan bahwa penggunaan obat-obatan ini pada lansia dengan demensia mungkin berhubungan dengan sedikit peningkatan angka kematian. Namun, penelitian terkontrol terbaik terhadap obat-obatan tersebut belum menunjukkan peningkatan angka kematian. Obat-obatan ini, jika digunakan dengan benar, harus dimulai dengan dosis rendah, ditingkatkan secara bertahap, dan dipantau secara hati-hati, hindari penggunaan dosis yang lebih tinggi dari yang diperlukan untuk mengendalikan gejala psikotik. Masing-masing obat ini memiliki risiko, antara lain sedasi, penambahan berat badan, dan diabetes. Kecuali *quetiapine* dan *clozapine*, parkinsonisme akibat obat adalah efek samping yang umum terjadi pada dosis yang lebih tinggi. Namun, terlepas dari risiko-risiko ini, dan bahkan kemungkinan sedikit peningkatan risiko kematian dengan penggunaan obat-obatan ini secara tepat, gejala-gejala psikotik DA sangat mengancam kesejahteraan pasien dan keluarga mereka, sehingga umumnya dokter dan keluarga pasien merasa khawatir. bersedia menerima risiko atas manfaat nyata yang dapat diperoleh dari obat-obatan ini, bila digunakan dengan hati-hati dan dengan keahlian. Meskipun demikian, diskusi menyeluruh mengenai risikonya, termasuk “peringatan kotak hitam” FDA selalu diperlukan (Schenk, Basi, & Pangalos, 2012).

## **2. Neurotransmitter- based Therapy**

Donepezil hidroklorida, disetujui pada tahun 1996, dengan dosis sekali sehari. Selanjutnya, rivastigmin tartrat dan galantamine hidrobromida masing-masing disetujui, awalnya dengan dosis dua kali sehari, dan kemudian dalam formulasi yang memungkinkan dosis sekali sehari. Dalam uji coba terkontrol acak terkontrol plasebo yang umumnya berdurasi sekitar 6 bulan, namun dalam beberapa kasus lebih lama, ketiga obat AChEI ini masing-masing menunjukkan manfaat dalam banyak uji coba sehubungan dengan kognisi, perilaku, dan fungsi. Ukuran efeknya sederhana. Dalam sebagian besar uji coba, manfaat obat versus plasebo adalah sekitar 3-5 poin pada 70 poin Skala Penilaian Penyakit Alzheimer (ADAS-cog). Hal ini juga dapat dikontekstualisasikan dengan membandingkan tingkat perubahan yang bermanfaat ini dengan tingkat penurunan yang umum, yaitu jumlah poin yang kurang lebih sama selama 6–12 bulan. Tidak ada bukti kuat bahwa obat-obatan ini mengubah perjalanan penyakit, namun juga tidak ada bukti bahwa pada penyakit ringan-sedang, efek obatnya akan hilang atau berkurang seiring berjalannya waktu. Donepezil juga mendapat persetujuan FDA untuk digunakan pada penyakit Alzheimer parah, dan rivastigmine disetujui untuk demensia yang berhubungan dengan penyakit Parkinson (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020).

Memantine disetujui untuk DA sedang hingga berat pada tahun 2003, dan merupakan terapi berbasis neurotransmitter, yang tidak berbasis asetilkolin. Obat ini dikatakan bertindak sebagai antagonis NMDA yang bergantung pada aktivitas, meredam aktivitas rangsang bila berlebihan. Obat ini menunjukkan aktivitas bermanfaat yang sederhana pada tes gangguan kognitif, dan juga dalam beberapa percobaan untuk perilaku, dan fungsi, namun hanya pada pasien dengan penyakit sedang hingga berat. Tidak ada kemanjuran yang terbukti pada pasien

dengan DA ringan, maupun pada penderita MCI. Karena populasi pasien yang berhasil menguji obat ini, tingkat kemanjurannya tidak dapat dibandingkan secara persis dengan AChEI, namun kemungkinan besar tidak jauh berbeda. Selain itu, penelitian yang menggunakan memantine sebagai terapi “tambahan” pada pasien yang sudah menggunakan penghambat kolinesterase seperti Donepezil, telah menunjukkan manfaatnya, yang menunjukkan bahwa obat tersebut kemungkinan besar tidak bekerja dengan mekanisme yang sama seperti obat AChEI. Efek sampingnya termasuk sembelit, tapi terkadang juga pusing dan obat penenang. Secara keseluruhan obat ini dapat ditoleransi dengan baik meskipun terdapat potensi efek samping (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2020).

**Tabel 1. Pilihan terapi Neurotransmitter- based**

<b>Drug</b>	<b>Tacrine hydrochloride</b>	<b>Donepezil hydrochloride</b>	<b>Rivastigmine tartrate</b>	<b>Galantamine hydrobromide</b>	<b>Memantine hydrochloride</b>
Type of Inhibition	Reversible	Reversible	Irreversible	Reversible	Reversible
Metabolism & Excretion	Hepatic	Hepatic	Plasma/renal	Hepatic/renal	Hepatic
Plasma Half-Life	Short (~ 3 hr)	Long (~ 70 hr)	Short (~ 1.5 hr)	Medium (~6 hr)	Long (~80 hr)
Dose forms	Oral	Oral, oral dissolvable, oral ER	Oral, transdermal	Oral, Oral ER	Oral, Oral ER
Doses daily	4	1	2 (oral) 1 (oral ER)	1 (oral ER)	2 (oral) 1 (transdermal)

### 3. Vitamin dan Suplemen

**Tabel 2. Penelitian Efek Vitamin Terhadap Perjalanan Klinis Penyakit Alzheimer (12)**

Vitamin A	No randomized trials of vitamin A alone; combination studies did not use it in significant quantities.
B vitamins and folate	Negative [52] 2008 Multicenter trial with 340 probable AD patients (mild to mod) also taking AChEI +/- Memantine receiving neutraceutical formula (Vitamin B6 + Vitamin B12 + Folic Acid) for 18 months. Treatment group had no benefit on cognitive or functional outcomes. Negative [53] 2007 Single center trial of 89 AD patients also taking AChEI received placebo or formula (B12 + B6 + folic acid + small amounts of other vitamins + iron) over 6 mos. Treatment group had no benefit on cognitive or functional outcomes.
Vitamin C	Negative [54] 2012 Multicenter Phase 1 of formula containing 500 mg VitC (below). No randomized trials of vitamin C alone. Negative [55] 2010 Single center trial of 23 patients with AD getting either both vitamins C and E or placebo, showed no benefit on cognition.
Vitamin D	Negative [56] 2011 Single-center trial of 95 patients with AD involving both vitamin D and intranasal insulin showed no benefit of high-dose vitamin D.

Sumber : (Honig & Boyd, 2013)

**Tabel 3. Penelitian Efek Vitamin Terhadap Perjalanan Klinis Penyakit Alzheimer Lecanemab: Pilihan Terapi Baru**

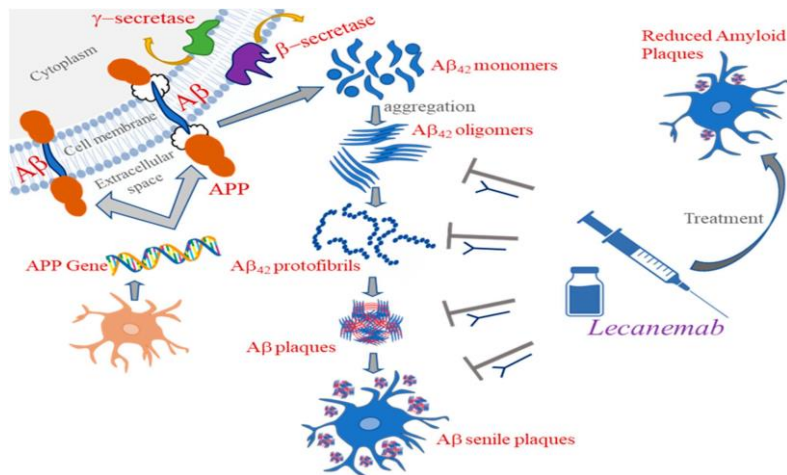
Vitamin E	Positive [57] 1997 Multicenter Phase 3 in probable AD (moderate) for 2 yrs, showed, after adjustment, some functional, but no cognitive benefit.
	Negative [58] 2009 Single center RCT of 57 probable AD patients also taking AChEI showed no benefit
	Negative [54] 2012 Multicenter RCT of formula containing 800 IU/d $\alpha$ -tocopherol showed some additional cognitive decline on formula.
	Negative [55] 2010 Single center trial of 23 patients with AD getting either both vitamins C and E or placebo, showed no benefit on cognition.
Coenzyme Q	Negative [54] 2012 multicenter trial of probable AD required to be taking ACHEI +/- Memantine, with duration 16 weeks. Subjects received nutraceutical formula (Vitamin E + Vitamin C + $\alpha$ -Lipoic acid) or Coenzyme Q. There was no benefit to cognition or function of nutraceutical or Coenzyme Q, but some evidence of worsening cognition on formula.

Sumber : (Honig & Boyd, 2013)

Patologi *Amyloid Beta* ( $A\beta$ ) telah diidentifikasi sebagai target intervensi berdasarkan bukti bahwa hal tersebut mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan dan perkembangan penyakit. Namun, hampir semua percobaan AD simptomatik yang menargetkan patologi  $A\beta$  tidak berhasil menunjukkan manfaat klinis. Baru-baru ini terapi spesifik yang secara efektif menargetkan patologi  $A\beta$  telah dikembangkan dan mencakup terapi yang secara substansial mengurangi agregat plak  $A\beta$ , menurunkan  $A\beta$  terlarut, atau mengurangi produksi spesies  $A\beta$  yang rawan agregasi (Kennedy et al., 2016). Meskipun masih belum pasti bentuk agregat  $A\beta$  mana yang kemungkinan paling patologis, agregat terlarut (misalnya protofibril besar dan terlarut) merupakan target rasional berdasarkan bukti bahwa ini mungkin merupakan bentuk paling toksik. Lecanemab (BAN2401) adalah antibodi monoklonal IgG1 yang dimanusiakan yang berikatan dengan agregat  $A\beta$  terlarut berukuran besar (protofibril) dengan selektivitas tinggi terhadap monomer (>1000 kali lipat) dan fibril tidak larut (setidaknya 10-15 kali lipat) (Li et al., 2022).

Lecanemab adalah bentuk IgG1 yang dimanusiakan dari antibodi murine mAb158 yang terutama menargetkan protofibril  $A\beta$  yang dapat larut namun tetap aktif melawan fibril yang tidak larut. Protofibril  $A\beta$  adalah agregat  $A\beta$  yang besar dan larut yang menyebabkan neurotoksisitas dengan mengganggu sistem elektrofisiologi yang terlibat dalam fungsi memori. Lecanemab telah terbukti menurunkan  $A\beta$  patogen, mencegah deposisi  $A\beta$ , dan secara khusus mengurangi protofibril  $A\beta$  di otak dan CSF pada model hewan AD. Target selektif protofibril  $A\beta$  memisahkan lecanemab dari mAb anti-amiloid lainnya. Lecanemab adalah mAb generasi kedua yang paling efisien untuk immunodepleksi protofibril  $A\beta$ , khususnya protofibril dan oligomer terlarut. Lecanemab mengikat protofibril kecil dengan afinitas 100 kali lipat dari aducanumab dan protofibril besar dengan afinitas 25 kali lipat, dengan afinitas pengikatan lebih rendah terhadap monomer. Pada manusia, lecanemab telah dievaluasi dalam beberapa uji klinis (Vitek, Decourt, & Sabbagh, 2023).





**Gambar 1. Mekanisme Kerja Lecanemab**

Sumber : (Vitek et al., 2023)

Dosis lecanemab yang direkomendasikan FDA adalah 10 mg/kg berat badan, yang harus diencerkan sebelum diberikan sebagai infus intravena selama sekitar 1 jam, setiap 2 minggu sekali. Jika infus terlewat, dosis berikut harus diberikan secepat mungkin. Sejauh ini tidak ada kontraindikasi lecanemab yang diketahui, namun harus digunakan dengan hati-hati pada pasien yang menunjukkan kelainan pencitraan terkait amiloid (ARIA). Rekomendasi dosis pada pasien ARIA-Edema (sejenis pembengkakan otak) dan ARIA-Hemorrhage (sejenis pendarahan otak) sebaiknya disesuaikan berdasarkan gejala klinis, jenis, dan tingkat keparahan radiografi. Tidak ada cukup bukti mengenai penggunaan lecanemab pada wanita hamil untuk menilai hubungan obat dengan kelainan kelahiran yang signifikan, keguguran, atau konsekuensi buruk lainnya pada ibu atau janin (Lannfelt et al., 2019).

Hingga Maret 2023, telah ditemukan tiga uji coba kontrol acak yang melibatkan total 2729 partisipan mengenai penggunaan lecanemab pada pasien DA. Dalam uji coba Clarity AD, mayoritas peserta dalam kelompok perlakuan dan plasebo berkulit putih, dengan 655 (76,3%) orang pada kelompok perlakuan dan 677 (77,4%) pada kelompok plasebo. Terdapat lebih sedikit peserta dari latar belakang ras kulit hitam, yang terdiri dari 20 (2,3%) pada kelompok perlakuan dan 24 (2,7%) pada kelompok plasebo. Individu Asia juga terwakili, dengan 147 (17,1%) pada kelompok perlakuan dan 148 (16,9%) pada kelompok plasebo. Proporsi peserta yang lebih kecil termasuk dalam kategori ras “Lainnya” atau tidak memiliki informasi rasial, yaitu 37 (4,3%) pada kelompok perlakuan dan 26 (3,0%) pada kelompok plasebo. Namun, informasi rasial untuk dua uji coba lainnya tidak diberikan dalam data yang tersedia (J. Cummings et al., 2023).

Persetujuan Lecanemab mewakili kemajuan signifikan dalam pengobatan DA, dengan hasil yang menjanjikan dalam uji klinis. Meskipun ini merupakan langkah maju yang signifikan dalam pengobatan DA, masih banyak pertanyaan yang belum terjawab mengenai keamanan dan efektivitas obat dalam jangka panjang. Selain itu, mahalannya harga obat mungkin membatasi aksesibilitasnya bagi mereka yang membutuhkannya. Studi jangka panjang diperlukan untuk menilai keamanan dan efektivitas lecanemab di luar masa uji klinis. Mengidentifikasi biomarker yang andal untuk memantau perkembangan penyakit dan respons terhadap pengobatan sangat penting untuk penggunaan lecanemab secara optimal. Meskipun studi klinis telah menunjukkan bahwa lecanemab lebih efektif dibandingkan plasebo dalam menurunkan

beban A $\beta$  pada orang dengan DA dini, belum ada evaluasi langsung antara lecanemab dibandingkan obat-obatan DA lainnya yang telah dilakukan. Menggabungkan lecanemab dengan pengobatan lain dapat meningkatkan hasil pada pasien dengan DA (Knopman, 2023).

Penelitian lain dari (McDade et al., 2022) menemukan bahwa terapi lecanemab menghasilkan reduksi yang signifikan pada plak amyloid dan menunjukkan perlambatan dari progresivitas penyakit. Singkatnya, peningkatan paparan lecanemab menghasilkan penurunan PET SUVR yang signifikan dan relevan secara klinis serta memperlambat penurunan klinis. Data menunjukkan pengurangan amyloid yang cepat dan komprehensif berkorelasi dengan manfaat klinis, potensi efek modifikasi penyakit, dan potensi penggunaan biomarker plasma untuk memantau efek pengobatan lecanemab. Potensi modifikasi penyakit dengan lecanemab didukung oleh peningkatan perbedaan obat-plasebo dari waktu ke waktu dalam ukuran klinis, efek obat yang bertahan lama selama kesenjangan dosis dengan kelompok plasebo yang tidak mengejar kelompok pengobatan selama OLE, dan dampak pada tindakan biologis yang mencerminkan perubahan patofisiologis utama pada DA. Perkembangan klinis dan akumulasi kembali biomarker patologis secara bertahap mendukung perlunya pemberian dosis yang berkelanjutan, bahkan setelah pembersihan amyloid otak diamati. Temuan penelitian menunjukkan potensi penggunaan biomarker plasma untuk memantau efek pengobatan lecanemab dan berpotensi melacak respons pasien terhadap pengobatan. Hasil ini menghasilkan hipotesis dan potensi modifikasi penyakit akan dieksplorasi lebih lanjut dalam uji klinis lecanemab fase 3 yang sedang berlangsung pada AD awal dan AD praklinis (masing-masing Clarity AD dan AHEAD 3-45) (Swanson et al., 2021).

### **Lecanemab: Panduan Praktis Penggunaan di Lapangan**

Lecanemab telah diuji pada pasien dengan MCI akibat DA dan demensia AD ringan yang didiagnosis berdasarkan kriteria klinis National Institute on Aging (NIA)-Alzheimer's Association (AA) dengan konfirmasi patologi amyloid. Untuk memastikan bahwa peserta uji coba memiliki gangguan kognitif tingkat keparahan ringan, diperlukan skor Mini-Mental State Examination (MMSE) 22-30. Kemanjuran dan keamanan Lecanemab pada demensia AD yang tidak terlalu parah dan stadium lanjut dari demensia AD belum diketahui. Kami merekomendasikan bahwa semua pasien yang dipertimbangkan untuk terapi lecanemab memenuhi kriteria diagnostik MCI akibat DA atau kemungkinan demensia DA ringan dengan bukti biomarker (amyloid PET atau CSF) dari proses patofisiologi AD (Johannesson et al., 2021).

### **Pemberian Lecanemab**

Lecanemab diberikan secara intravena setiap dua minggu sekali. Tidak diperlukan titrasi lecanemab. Dosis disesuaikan dengan berat badan, dan pasien diberikan 10 miligram per kilogram berat badan. Lecanemab disediakan dalam botol 500 mg/5 mL (100 mg/mL) atau 200 mg/2 mL (100 mg/mL). Ini ditambahkan ke dalam kantong infus yang berisi 250 mL injeksi natrium klorida 0,9% dan diberikan melalui jalur intravena dengan filter in-line 0,2 mikron yang mengikat protein rendah. Infusnya memerlukan waktu kurang lebih 1 jam. Karena reaksi infus dapat terjadi (dijelaskan di bawah), pasien harus diobservasi selama 3 jam setelah infus pertama dengan panggilan telepon tindak lanjut pada hari itu juga, karena reaksi infus yang tertunda kadang-kadang diamati. Periode observasi pasca infus dapat dikurangi menjadi 2 jam untuk infus kedua dan ketiga dan menjadi 30 menit untuk infus berikutnya jika tidak terjadi reaksi infus. Jika infus terlewat, berikan dosis berikutnya sesegera mungkin dan setiap dua

minggu setelahnya. Efek samping utama lecanemab adalah reaksi infus dan ARIA (*amyloid-related imaging abnormalities*). Pemantauan pasien pasca perawatan diarahkan terutama untuk mendeteksi ARIA dan memandu keputusan penatalaksanaan yang meminimalkan kemungkinan memburuknya atau terulangnya ARIA (Zhang et al., 2022).

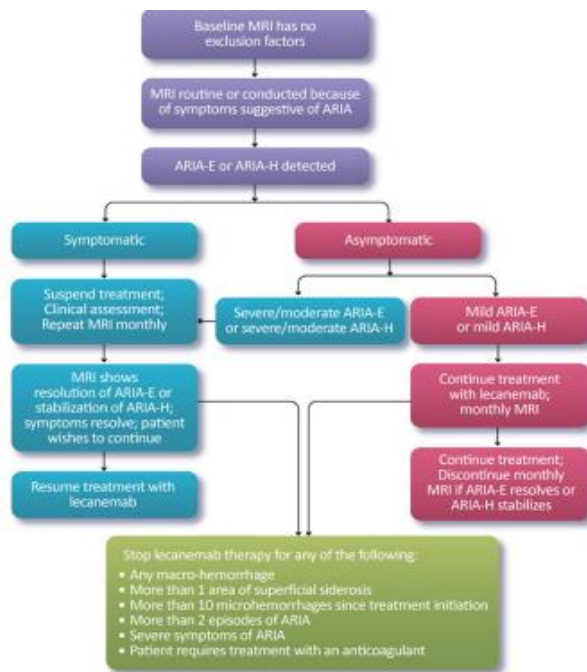
Direkomendasikan untuk melakukan MRI setelah infus ke-5, ke-7, dan ke-14 sebagaimana diuraikan dalam PI. Kami merekomendasikan pemindaian MRI tambahan pada minggu ke 52 (yaitu, sebelum infus ke-26), terutama untuk pembawa APOE4 dan mereka yang memiliki bukti ARIA pada MRI sebelumnya. Pemantauan keamanan ini harus dilengkapi dengan MRI keamanan yang tidak terjadwal, yang diperoleh sebagai respons terhadap terjadinya gejala yang berpotensi disebabkan oleh ARIA. Gejala ARIA mungkin tidak spesifik, seperti sakit kepala dan pusing, dan mungkin tumpang tindih dengan gejala DA, seperti meningkatnya kebingungan. Memutuskan apakah MRI aman yang tidak terjadwal diindikasikan memerlukan penilaian klinis berdasarkan kualitas dan intensitas gejala serta kemungkinan gejala tersebut disebabkan oleh ARIA. Kewaspadaan yang lebih tinggi terhadap ARIA diperlukan pada pembawa APOE4, terutama homozigot. Setelah 12 bulan pengobatan, pemeriksaan MRI harus dipandu oleh gejala pasien dan temuan MRI sebelumnya (Zhang et al., 2022).

Rekomendasi untuk pengelolaan ARIA dengan lecanemab didasarkan pada protokol pengelolaan ARIA dalam studi CLARITY AD dan pengelolaan ARIA dengan antibodi penurun amiloid lainnya. Untuk mendeteksi ARIA secara dini dan mengelolanya dengan aman, ahli radiologi dan dokter yang merawat harus mengenali dan menafsirkan pola perubahan MRI yang terlihat pada ARIA-E dan ARIA-H, mengetahui cara menerapkan protokol manajemen ARIA, dan mengenali serta mengelola rentang ARIA dari gejala yang mungkin terjadi. Dosis dapat dilanjutkan untuk individu dengan ARIA asimtomatik ringan secara radiografi yang hanya dikenali pada MRI dengan pemantauan gejala yang cermat dan pemindaian MRI non-kontras bulanan sampai ARIA-E teratasi dan ARIA-H stabil. Bagi mereka yang menderita ARIA radiografi sedang atau berat atau mereka yang memiliki gejala, infus lecanemab harus dihentikan (Zhang et al., 2022).

Pasien harus menerima pemantauan klinis yang cermat, pengelolaan gejala, dan MRI non-kontras bulanan sampai ARIA-E hilang atau ARIA-H stabil. Setelah gejala ARIA dan perubahan ARIA-E radiografi teratasi, memulai kembali lecanemab dapat dipertimbangkan berdasarkan diskusi mengenai risiko dan manfaat dengan pasien dan keluarga. ARIA berulang dapat terjadi. Keputusan mengenai penatalaksanaan ARIA dan kapan menghentikan pengobatan memerlukan pertimbangan terhadap tingkat keparahan perubahan radiografi, keberadaan dan tingkat keparahan gejala, genotipe APOE pasien, penyakit penyerta, dan pengobatan yang dilakukan secara bersamaan (Zhang et al., 2022).

### **Menghentikan Lecanemab untuk Observasi Terkait ARIA atau Reaksi Infus Parah**

Direkomendasikan penghentian pengobatan dengan lecanemab untuk ARIA radiografi berat, ARIA bergejala berat, perdarahan makro apa pun, satu area siderosis superfisial, lebih dari 10 perdarahan mikro yang terjadi sejak mulai pengobatan, lebih dari dua episode ARIA atau perkembangan kondisi medis apa pun yang memerlukan pengobatan dengan antikoagulan. Direkomendasikan untuk mempertimbangkan penghentian lecanemab jika pasien mengalami reaksi infus tingkat 3 atau lebih tinggi (VandeVrede et al., 2020).



**Gambar 2. Manajemen ARIA Berat**  
Sumber : (VandeVrede et al., 2020)

### Penatalaksanaan Reaksi Infus

Reaksi infus terjadi pada 26,4% peserta yang menggunakan lecanemab dalam studi CLARITY AD dan biasanya tingkat keparahannya ringan hingga sedang. Reaksi infus biasanya terjadi pada 2 perawatan pertama dan terlihat pada saat infus atau hingga beberapa jam setelah infus. Gejala reaksi infus biasanya hilang dalam waktu 24 jam dan biasanya dapat ditangani di rumah. Gejalanya meliputi demam, menggigil, sakit kepala, ruam, mual, muntah, rasa tidak nyaman di perut, dan tekanan darah tinggi. Untuk reaksi yang lebih parah, infus harus dihentikan, dan pasien diobati dengan diphenhydramine dan acetaminophen dalam kasus yang lebih ringan dan dengan deksametason oral (0,75 mg/hari selama 2-3 hari) atau metilprednisolon oral (80 mg dua kali sehari selama 2-3 hari) bila muncul gejala yang signifikan. Diphenhydramine atau acetaminophen dapat diulang setiap 4-6 jam sampai gejala hilang sepenuhnya (Assunção et al., 2022).

Panggilan harus dilakukan kepada pasien atau mitra perawatan pada hari itu juga untuk menilai resolusi gejala. Untuk pasien dengan reaksi infus tingkat 3 atau lebih tinggi infus lecanemab harus dihentikan. Setelah reaksi infus, pasien harus diobati terlebih dahulu dengan diphenhydramine oral 25-50 mg dan asetaminofen oral 650 mg-1.000 mg 30 menit sebelum infus berikutnya. Deksametason oral dosis rendah (0,75 mg 6 jam sebelum infus) atau metilprednisolon oral (80 mg 6 jam sebelum infus) dapat digunakan untuk profilaksis atau pengobatan jika diphenhydramine dan acetaminophen tidak efektif. Perawatan antihipertensi mungkin diperlukan untuk pengelolaan tekanan darah tinggi. Lanjutkan rejimen profilaksis ini sampai pasien tetap tidak menunjukkan gejala di klinik dan di rumah setelah 2-4 infus. Jika terjadi reaksi infus baru, diphenhydramine oral 25-50 mg dan asetaminofen oral 650 mg-1.000 mg dapat diulang setiap 4-6 jam pasca infus sesuai kebutuhan dengan kontak di kemudian hari pada hari itu dan keesokan harinya untuk menentukan apakah diperlukan perawatan lebih lanjut. Meskipun reaksi parah jarang terjadi, klinik harus menyediakan bronkodilator, oksigen,

dan epinefrin jika diperlukan. Dokter dapat mempertimbangkan diphenhydramine atau krim kortikosteroid topikal untuk reaksi hipersensitivitas kulit ringan-sedang (Assunção et al., 2022).

**Tabel 4. Manajemen ARIA Tergantung Severitas Gejala dan Hasil Radiografi pada MRI**

Severity of Changes Observed on MRI	Symptom Description			
	No Symptoms	Mild Symptoms	Moderate Symptoms	Severe Symptoms
	None	Discomfort noted; no disruption of daily activity	Discomfort sufficient to reduce or affect normal daily activity	Incapacitating with inability to work or to perform normal daily activity
<b>ARIA-E on MRI</b>				
Mild	Continue dosing	Suspend dosing	Suspend dosing	Discontinue dosing
Moderate	Suspend dosing	Suspend dosing	Suspend dosing	Discontinue dosing
Severe	Discontinue dosing	Discontinue dosing	Discontinue dosing	Discontinue dosing
<b>ARIA-H on MRI</b>				
Mild	Continue dosing	Suspend dosing	Suspend dosing	Discontinue dosing
Moderate	Suspend dosing	Suspend dosing	Suspend dosing	Discontinue dosing
Severe	Discontinue dosing	Discontinue dosing	Discontinue dosing	Discontinue dosing

Sumber : (Assunção et al., 2022)

Tabel 4 menyajikan panduan manajemen untuk ARIA tergantung pada tingkat keparahan gejala dan hasil radiografi pada MRI. Gejala ARIA dibagi menjadi empat kategori, mulai dari tidak ada gejala hingga gejala yang parah yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Hasil MRI juga dibagi menjadi tiga tingkat keparahan: ringan, sedang, dan parah. Berdasarkan kombinasi gejala dan hasil MRI, panduan menyarankan tindakan manajemen yang sesuai. Misalnya, jika terdapat ARIA-E (edema), dan gejalanya ringan tanpa gangguan aktivitas sehari-hari, maka dosis obat dapat diteruskan. Namun, jika gejalanya parah atau hasil MRI menunjukkan perubahan yang signifikan, maka pemberian obat harus dihentikan. Panduan ini memberikan arahan penting bagi praktisi kesehatan dalam mengelola pasien dengan ARIA, dengan tujuan untuk meminimalkan risiko dan memastikan keselamatan pasien.

## Kesimpulan

Lecanemab telah menjadi suatu harapan baru untuk terapi Alzheimer dan beberapa uji klinis telah menunjukkan hasil yang menggembirakan terhadap perbaikan fungsi dari pasien Alzheimer terutama fungsi kognitif. Lecanemab juga secara jelas memperbaiki plak amiloid secara cepat dan signifikan dalam uji klinis dan diharapkan hal tersebut juga berhubungan dengan perbaikan fungsional pasien secara keseluruhan. Hingga kini, uji klinis dan percobaan penggunaan Lecanemab terus menerus dilakukan untuk menemukan konklusi akhir terkait efikasi dan efektivitasnya terhadap perbaikan klinis pasien Alzheimer. Sejauh ini, jika dibandingkan dengan resiko dan efek samping, Lecanemab menunjukkan manfaat yang lebih besar. Apabila penelitian dan pengembangan mengenai Lecanemab terus dilakukan, di masa depan terapi medikamentosa ini bisa menjadi *gold standard* dalam pengobatan alzheimer menggantikan posisi terapi medikamentosa yang sudah ada saat ini.

## Bibliografi

- Assunção, Sheila Seleri, Sperling, Reisa A., Ritchie, Craig, Kerwin, Diana R., Aisen, Paul S., Lansdall, Claire, Atri, Alireza, & Cummings, Jeffrey. (2022). Meaningful benefits: a framework to assess disease-modifying therapies in preclinical and early Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 1–16.
- Cummings, J., Apostolova, L., Rabinovici, G. D., Atri, A., Aisen, P., Greenberg, S., Hendrix, S., Selkoe, D., Weiner, M., & Petersen, R. C. (2023). Lecanemab: appropriate use recommendations. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 1–16.
- Cummings, Jeffrey L., Tong, Gary, & Ballard, Clive. (2019). Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options. *Journal of Alzheimer's Disease*, 67(3), 779–794.
- Gareri, Pietro, Segura-García, Cristina, Manfredi, Valeria Graziella Laura, Bruni, Antonella, Ciambrone, Paola, Cerminara, Gregorio, De Sarro, Giovambattista, & De Fazio, Pasquale. (2014). Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging*, 1363–1373.
- Goyal, Shuchi, Thirumal, Divya, Rana, Jaya, Gupta, Ashok Kumar, Kumar, Ashok, Babu, M. Arockia, Kumar, Pradeep, & Sindhu, Rakesh K. (2024). Chitosan Based nanocarriers as a promising tool in treatment and management of inflammatory diseases. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 100442.
- Haapasalo, Annakaisa, & Hiltunen, Mikko. (2018). *A report from the 8th Kuopio Alzheimer Symposium*. Future Medicine.
- Honig, Lawrence S., & Boyd, Clara D. (2013). Treatment of Alzheimer's disease: current management and experimental therapeutics. *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports*, 2, 174–181.
- Huang, Li Kai, Chao, Shu Ping, & Hu, Chaur Jong. (2020). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 1–13.
- Johannesson, Malin, Sahlin, Charlotte, Söderberg, Linda, Basun, Hans, Fälting, Johanna, Möller, Christer, Zachrisson, Olof, Sunnemark, Dan, Svensson, Anne, & Odergren, Tomas. (2021). Elevated soluble amyloid beta protofibrils in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 114, 103641.
- Kennedy, Matthew E., Stamford, Andrew W., Chen, Xia, Cox, Kathleen, Cumming, Jared N., Dockendorf, Marissa F., Egan, Michael, Ereshefsky, Larry, Hodgson, Robert A., & Hyde, Lynn A. (2016). The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS  $\beta$ -amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients. *Science Translational Medicine*, 8(363), 363ra150-363ra150.
- Knopman, David S. (2023). Lecanemab reduces brain amyloid- $\beta$  and delays cognitive worsening. *Cell Reports Medicine*, 4(3).
- Lannfelt, Lars, Söderberg, Linda, Laudon, Hanna, Sahlin, Charlotte, Johannesson, Malin,

- Nygren, Patrik, & Möller, Christer. (2019). BAN2401 shows stronger binding to soluble aggregated amyloid-beta species than aducanumab. *BioArctic Poster Presentation. Alzheimer's Association International Conference*, 14–18.
- Li, Yan, Schindler, Suzanne E., Bollinger, James G., Ovod, Vitaliy, Mawuenyega, Kwasi G., Weiner, Michael W., Shaw, Leslie M., Masters, Colin L., Fowler, Christopher J., & Trojanowski, John Q. (2022). Validation of plasma amyloid- $\beta$  42/40 for detecting Alzheimer disease amyloid plaques. *Neurology*, 98(7), e688–e699.
- Maccioni, Ricardo B., González, Andrea, Andrade, Víctor, Cortés, Nicole, Tapia, José Pablo, & Guzmán-Martínez, Leonardo. (2018). Alzheimer's Disease in the Perspective of Neuroimmunology. *The Open Neurology Journal*, 12, 50.
- McDade, Eric, Cummings, Jeffrey L., Dhadda, Shobha, Swanson, Chad J., Reyderman, Larisa, Kanekiyo, Michio, Koyama, Akihiko, Irizarry, Michael, Kramer, Lynn D., & Bateman, Randall J. (2022). Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: Detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 1–17.
- Schenk, Dale, Basi, Guriqbal S., & Pangalos, Menelas N. (2012). Treatment strategies targeting amyloid  $\beta$ -protein. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(9).
- Swanson, Chad J., Zhang, Yong, Dhadda, Shobha, Wang, Jinping, Kaplow, June, Lai, Robert Y. K., Lannfelt, Lars, Bradley, Heather, Rabe, Martin, & Koyama, Akihiko. (2021). A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13, 1–14.
- Tang, Yi, Lutz, Michael W., & Xing, Yi. (2019). A systems-based model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 15(1), 168–171.
- Tong, Benjamin Chun Kit, Wu, Aston Jiayi, Li, Min, & Cheung, King Ho. (2018). Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1865(11), 1745–1760.
- Vandevrede, Lawren, Gibbs, Daniel M., Koestler, Mary, La Joie, Renaud, Ljubenkova, Peter A., Provost, Karine, Soleimani-Meigooni, David, Strom, Amelia, Tsoy, Elena, & Rabinovici, Gil D. (2020). Symptomatic amyloid-related imaging abnormalities in an APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 patient treated with aducanumab. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 12(1), e12101.
- Vitek, Grace E., Decourt, Boris, & Sabbagh, Marwan N. (2023). Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 32(2), 89–94.
- Yiannopoulou, Konstantina G., & Papageorgiou, Sokratis G. (2020). Current and future treatments in Alzheimer disease: an update. *Journal of Central Nervous System Disease*, 12, 1179573520907397.

Zhang, Ying, Wang, Jing, Sun, Tingting, Wang, Luchun, Li, Tao, Li, Huizi, Zheng, Yaonan, Fan, Zili, Zhang, Ming, & Tu, Lihui. (2022). Decision-making profiles and their associations with cognitive performance in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87(3), 1215–1227.