

## Informasi Medis Tingkat Lanjutan untuk Praktisi Kedokteran

### Terobosan dalam Pengobatan Arthritis Reumatoid dengan Faktor Reumatoid Positif memakai Protokol *Step-down Bridge* (Kombinasi 6 immunosupresan Intravena dan Oral)

#### Pertanyaan-pertanyaan yang sering diajukan (FAQ)

Ketika anda terdiagnosis menderita arthritis reumatoid dengan faktor reumatoid positif (RF+RA), **pilihan pengobatan apa yang terbaik untuk sesaat, jangka pendek, menengah dan panjang?**

Yang dimaksud dengan:

Sesaat adalah dalam waktu satu minggu

Jangka pendek berarti kurang dari 5 tahun

Jangka menengah berarti 5 – 10 tahun

Jangka panjang berarti lebih dari 10 tahun

**Berdasarkan alasan-alasan berikut, RF+ RA pada kenyataannya adalah suatu keadaan yang darurat:**

1. Terdapat progresi berkelanjutan dari penghancuran sendi pada pasien dengan RF+ RA.
2. Hampir 99 % penderita RF+ RA menunjukkan proses kerusakan sendi setelah 17 tahun (jangka panjang).
3. Pasien RF+ RA yang bukan *immunosuppressants-naïve* tidak dapat mencapai keadaan *Disease in Control* (DiC) dan *Remission with oral Drugs* (RworalDs).
4. Erosi sendi telah disembuhkan dan progresi penghancuran sendi telah diterminasi.
5. Remisi dengan obat-obat oral telah dicapai pada mereka dengan tingkat erosi  $\geq 2$  dalam jangka waktu relatif singkat ( $< 1$  tahun)
6. Remisi tanpa obat dalam jangka pendek ( $< 5$  tahun) telah dapat dicapai pada mereka dengan tingkat erosi  $< 2$ .

**Pasien dengan *immunosuppressant-naïve*** berarti pasien yang tidak pernah diobati dengan obat apa pun dalam protokol *Step-down Bridge* yang terdiri dari kombinasi 6 immunosupresan intravena dan oral (SBP-6-IMNs).

**Pasien yang tidak *immunosuppressant-naïve*** berarti pasien sudah pernah diobat dengan IMNs apapun dalam protokol SBP-6-IMNs.

Pasien-pasien yang tidak *immunosuppressant-naïve* telah terekspos dengan dosis tinggi *Cyclophosphamide* 800-1000 mg intravena atau 1000 mg Metilprednisolon. Namun mereka masih *immunosuppressant-naïve* terhadap *Methotrexate* intravena + *5-Fluorouracil* + *Mycophenolate Mofetil* dan *Cyclosporine* dan mencapai perbaikan dari ACR70.

[www.LupusArthritisIndonesia.org](http://www.LupusArthritisIndonesia.org)

### **Apakah yang dimaksud dengan ACR70?**

ACR70 merupakan pengukuran hasil untuk mencatat persentase perbaikan hingga 70% dari *baseline* melalui terapi.

### **Apa yang dimaksudkan dengan *immunosuppressant-naivity* dalam kaitannya dengan SBP-6-IMNs?**

Pasien yang *immunosuppressant-naive* diartikan sebagai pasien yang tidak pernah diberi pengobatan dengan *Cyclophosphamide + Methylprednisolone + 5-Fluorouracil + Methotrexat* intravena mingguan dan *Mycophenolate Mofetil + Cyclosporine* oral. Jika satu dari keenam obat yang dipakai dalam protokol SBP-6-IMNs sudah pernah diresepkan secara berkala, maka pasien tersebut tidak lagi disebut sebagai *immunosuppressant-naive*.

**DiC (*Disease in Control*) dari RF+ RA** dapat dinyatakan apabila tanda, gejala dan fungsi organ-organ tubuh serta kelainan laboratorium menjadi normal melalui pengobatan dengan SBP-6-IMNs. DiC tercapai dalam 2 – 4 bulan.

**RworalDs (*Remission with oral Drugs*)** dapat dinyatakan apabila terapi intravena dari SBP-6-IMNs telah dihentikan secara bertahap selama DiC dan keadaan yang serupa tetap dapat dipertahankan dengan terapi oral. RworalDs dengan obat-obat oral tercapai dalam waktu 5.5 – 7.5 bulan dan ini harus dikonsolidasikan selama setidaknya 2 tahun.

**RwD (*Remission without Drug*)** dapat dinyatakan apabila terapi oral dari SBP-6-IMNs telah dihentikan secara bertahap selama periode 1 tahun dan 1 tahun selanjutnya tanpa obat dan *flare*, status pasien tetap sama seperti dalam RworalDs. RwD dicapai dalam 3.5 – 4.5 tahun dan harus dipertahankan selama jangka panjang atau sepanjang hayat dengan penekanan *flare* awal yang segera dengan SBP-6-IMNs.

**Flare** didefinisikan sebagai kambuhnya artritis pada  $\geq 1$  sendi dengan abnormalitas angka ESR dan CRP.

**Flare** awal dinyatakan apabila *onset*-nya masih kurang dari 1 minggu.

Semua kejadian *flare* awal selama DiC atau remisi dengan terapi intravena dan terapi oral, RworalDs, jangka waktu 1 tahun penurunan dosis obat secara bertahap, jangka waktu 1 tahun “kejayaan” tanpa obat dan *flare*, dan RwD.

**Rejimen pengobatan terbaik yang kontemporer untuk RF+ RA adalah protokol *Step-down Bridge* yang terdiri dari kombinasi 6 imunosupresan intravena dan oral (SBP-6-IMNs).**

RF+ RA harus dikendalikan (DiC) sesegera mungkin sebelum tingkat erosi yang terlihat pada film sinar X  $\geq 2$ .

### **Jadwal penerapan SBP-6-IMNs pada pasien penderita RF+ RA**

1. Pada permulaan, SBP-6-IMNs diterapkan secara intensif harian. Namun pemberiannya dibatasi hingga hanya 5 x setiap minggu dengan jangka waktu pengobatan selama 1 – 2 bulan.

2. Penurunan frekuensi terapi intravena menjadi 3, 2 dan sekali setiap minggu sesuai dengan penurunan angka ESR (*Erythrocyte Sedimentation Rate*) menjadi < 40 mm, < 30 mm dan < 25 mm secara berturut-turut selama periode 1 – 2 bulan.
3. Setelah angka ESR ditekan hingga < 20 mm (pria < 10 mm) per jam dan titer CRP turun menjadi < 3 mg%, tercapailah suatu keadaan DiC. Selama periode 3,5 bulan dari DiC, terapi intravena dihentikan secara bertahap (frekuensinya dikurangi bertahap menjadi dua minggu, sebulan, dua bulan sekali lalu dihentikan).
4. Setelah terapi intravena dihentikan, remisi tetap harus dipertahankan dengan obat oral selama sekurangnya 2 tahun. Kondisi ini disebut remisi dengan obat oral (RworalDs).
5. Selama tahun ke-3 terapi oral dihentikan secara bertahap jika flare tidak terjadi.
6. Setelah tahun ke-4 3.5 – 4.5 tahun tanpa obat dan *flare*, tercapailah suatu keadaan yang dinamakan remisi tanpa obat (RwD)

*Flare* awal yang terjadi selama DiC, RworalDs, jangka waktu 1 tahun penurunan dosis obat secara bertahap, jangka waktu 1 tahun tanpa obat dan *flare* harus segera diatasi dengan SBP-6-IMNs.

**Berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh pasien RF+ RA untuk mencapai DiC?**

Rata-rata 2 – 4 bulan

**Berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh pasien RF+ RA untuk mencapai RworalDs?**

Rata-rata 5,5 – 7,5 bulan

**Berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh pasien RF+ RA untuk mencapai RwD?**

Rata-rata 5,5 – 7,5 bulan plus 3 tahun atau 41.5 – 43.5 bulan

**Pasien seperti apa yang dapat mencapai RwD dengan SBP-6-IMNs ?**

Hanya pasien RF+RA yang *immunosuppressant-naïve* dengan tingkat erosi sendi < 2 yang dapat mencapai RwD (*Remission without Drugs*).

**Berapa lama kondisi RwD dapat bertahan?**

Kondisi RwD dapat bertahan hingga jangka panjang atau bahkan seumur hidup, bila *flare* awal segera ditekan dalam minggu pertama dari onset dengan SBP-6-IMNs.

**Apa pilihan pengobatan terbaik untuk jangka menengah (5 – 10 tahun)?**

Pasien-pasien yang pernah diobati dengan imunosupresan (*not immunosuppressant-naïve*) dengan tingkat erosi sendi  $\geq 2$  tidak memperoleh RworalDs. Tetapi pasien-pasien seperti ini dapat mencapai perbaikan dari ACR70. Pasien-pasien yang *immunosuppressant-naïve* tapi dengan tingkat erosi sendi  $\geq 2$  dapat memperoleh RworalDs.

RworalDs dapat dipertahankan terus hingga jangka menengah dan *flare* awal yang terjadi harus segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

RwD dapat dipertahankan terus hingga jangka menengah dan *flare* awal yang terjadi harus segera diatasi dengan SBP-6-IMNs.

### **Pilihan pengobatan apa yang terbaik untuk jangka panjang?**

Bila diperlukan, RworalDs dapat dipertahankan hingga jangka panjang atau bahkan seumur hidup dengan penekanan segera dari *flare* awal (yang terjadi) dengan SBP-6-IMNs

RwD dapat dipertahankan hingga jangka panjang atau seumur hidup bila *flare* awal (yang terjadi) segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

### **Apa yang menjadi hasil dari pengobatan RF+ RA dengan SBP-6-IMNs?**

#### **Dalam jangka pendek**

DiC (*Disease in Control*) atau remisi dengan terapi intravena dan oral

RworalDs (*Remission with oral Drugs*)

Remisi tanpa obat (*Remission without Drug*)

#### **Dalam jangka menengah**

Mempertahankan RworalDs.

Meneruskan RwD dan mengatasi *flare* seawal mungkin dengan SBP-6-IMNs

#### **Dalam jangka panjang**

Mempertahankan RwD.

Meneruskan RwD dan mengatasi *flare* seawal mungkin dengan SBP-6-IMNs

### **Apa toksisitas pada gastrointestinal dari SBP-6-IMNs?**

Anoreksia, mual, muntah, *gastric discomfort* dan diare merupakan toksisitas gastrointestinal. Tanda dan gejala ini dapat dengan mudah dihindari dengan terlebih dahulu memberikan infus Granisetron (Kytiril), antagosi H<sub>2</sub> dan/atau *Proton Pump Inhibitor*, antiemetik dan *spasmolytic*.

### **Apa toksisitas pada hematologi dari SBP-6-IMNs?**

Bila digunakan dalam dosis rendah maka tidak ditemukan toksisitas terhadap hematologi.

### **Apa toksisitas terhadap ginjal dari SBP-6-IMNs?**

Masukan (*intake*) cairan yang banyak (*copious*) sebelum dan setelah pemberian *cyclophosphamide* intravena dapat mencegah terjadinya sistitis hemoragi (*hemorrhagic cystitis*).

### **Apa toksisitas pada hati dari SBP-6-IMNs?**

Bila digunakan dalam dosis rendah maka tidak ditemukan toksisitas terhadap hati.

### **Hasil dari 271 pasien RF+ RA yang diterapi dengan SBP-5-IMNs dalam penelitian observasi selama 7 tahun.**

51,3 % pasien yang *immunosuppressant-naïve* tapi dengan tingkat erosi sendi  $\geq 2$  mencapai Rworalds yang bertahan hingga jangka waktu menengah.

40,2 % pasien yang *immunosuppressant-naïve* tapi dengan tingkat erosi sendi  $< 2$  mencapai Rwd dengan *flare* yang dicegah dalam jangka waktu menengah.

1,5 % atau 4 pasien yang bukan *immunosuppressant-naïve* tapi dengan tingkat erosi sendi  $\geq 2$  tidak dapat mencapai DiC dan Rworalds. Namun keempat pasien ini mencapai perbaikan pada ACR70.

### **Apakah Rwd yang berlangsung hingga jangka panjang atau seumur hidup merupakan suatu kesembuhan bagi pasien RF+ RA?**

Rwd yang bertahan hingga jangka panjang atau seumur hidup bukan merupakan suatu kesembuhan bagi pasien RF+ RA. Sebab masih ada faktor-faktor risiko yang dapat memicu terjadinya *flare*, seperti trauma fisik dan/atau mental. *Flare* yang terjadi harus langsung ditekan dengan SBP-6-IMNs untuk mempertahankan Rwd.

### **Apa yang terjadi bila pasien berhenti (*drop-out*) di tengah pengobatan dengan SBP-6-IMNs dan kemudian ingin menjalani pengobatan kembali?**

Sangat mungkin bahwa RF+ RA pada saat itu (ketika pengobatan dihentikan) menjadi suatu penyakit yang lebih berat, dan bila ingin diobati kembali dengan SBP-6-IMNs pasien tersebut tidak lagi merupakan pasien yang *immunosuppressant-naïve*, sehingga akan lebih sulit untuk mencapai Rworalds, apalagi Rwd. Namun sebagian besar pasien yang diobati kembali dapat memperoleh perbaikan dari ACR70.

Pasien *dropout* didefinisikan sebagai pasien yang tidak menyelesaikan SBP-6-IMN karena alasan apapun.

### **Jelas bahwa kortikosteroid oral secara potensial dapat merusak organ-organ pasien lupus eritematosus sistmik (*Systemic Lupus Erythematosus*) setelah 15 tahun\*.**

\*Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 2003 Sep;33(9):1955-1999.

\*Kerusakan organ seperti yang terjadi pada nefritis lupus dapat juga terjadi pada penyakit autoimun lain seperti pada RF+ RA.

### **Mengapa sebagian pasien RF+ RA masih diberi prednison atau prednisolon atau metilprednisolon jangka panjang atau seumur hidup?**

Penyebaran informasi dalam jurnal-jurnal medis ilmiah internasional membutuhkan waktu tahunan bahkan puluhan tahun agar menyebar ke seluruh dunia khususnya ke kalangan profesional medis. Yang telah menjadi terapi standar membutuhkan setidaknya satu generasi profesional medis untuk memperbaikinya. Sementara itu, kerusakan telah terjadi dan konsekuensi telah berlangsung. *Website* ini diluncurkan untuk mengkomunikasikan perkembangan terbaru dan terkini dalam pengobatan RF+ RA.

Efek tak diinginkan dari prednison, prednisolon atau metilprednisolon dalam jangka pendek, menengah atau panjang telah dikenal dan membahayakan kesehatan pasien. Bahan-bahan ini dipakai sebagai *trouble shooter* dan “obat mujarab” bila tidak ada lagi yang dapat membantu. Namun bila digunakan dengan seksama dan tepat selama periode waktu yang relatif singkat, obat ini sangat bermanfaat dalam mengendalikan tanda dan gejala penyakit yang dialami oleh pasien.

### **Apa efek tak diinginkan Cyclophosphamide intravena merupakan faktor risiko yang merusak fertilitas pria dan wanita?**

Pada dosis harian dan dosis kumulatif total yang tinggi yang diterapkan dalam pengobatan kanker, Cyclophosphamide intravena terkait dengan infertilitas dan keganasan. Namun Cyclophosphamide dengan dosis < 100 mg per sesi intravena, dosis kumulatif total maksimum 3 g, jumlah total dari sesi intravena < 30 dan terbagi-bagi selama periode < 1 tahun tidak terkait dengan toksisitas pada gonad.

### **Dosis intravena per sesi dan kumulatif, jumlah total dari sesi intravena dan jangka waktu pemaparan terhadap Cyclophosphamide intravena dan Metilprednisolon dalam terapi RF+ RA adalah identik dengan penelitian observasi selama 7 tahun\*.**

<b>Imunosupresan</b>	<b>Cyclophosphamide</b>	<b>Metilprednisolon</b>
Dosis kumulatif (mg)	2025.9±925.8	2025.9±925.8
Dosis per sesi (mg)	83.9±15.9	83.9±15.9
Jumlah sesi intravena (kali)	21.7±7.5	27.7±7.5
Jangka waktu terapi intravena (minggu)	41.3±9.6	41.3±9.6

Karena sifat efek tak diinginkan tergantung pada jangka waktu pemaparan dan dosis kumulatif, sangat tidak mungkin bila SBP-6-IMNs akan memicu reaksi-reaksi yang serius. Meskipun sesi awal intravena harian dilakukan secara intensif 5 x/minggu, namun ini hanya berlangsung 1 – 2 bulan. Dengan demikian, Cyclophosphamide dalam SBP-6-IMNs merupakan rejimen pengobatan yang aman.

\* Darmawan<sup>1</sup>, A Remy Nasution<sup>1</sup>, Dongbao Zhao<sup>2</sup>, Sun-le Chen<sup>3</sup>, Tran Thi Minh Hoa<sup>4</sup>, Syed Atiqul Haq<sup>5</sup>, Qingyu Zeng<sup>6</sup>, Fereydoun Davatchi<sup>7</sup>, Budi Liem<sup>8</sup>. Seven-years Outcome of Biopsy-proven Lupus Nephritis after Treatment

with the Step-down Bridge Protocol of Intravenous and Oral Combination of 5 Immunosuppressants. Prospective Observational Analysis of Efficacies and Adverse Effects. Submitted for review and publication.

**Bagaimana dengan risiko efek tak diinginkan jangka pendek, menengah, dan panjang dari 5-fluorouracil yang dipakai dalam SBP-6-IMNs?**

5-Fluorouracil dalam SBP-6-IMNs diberikan secara intravena dan dosis kumulatif, jumlah sesi intravena dan periode dari paparan identik dengan Cyclophosphamide. Karena memiliki titik tangkap (*receptor cite*) untuk efek tak diinginkan yang berbeda, maka pasien tidak terpengaruh secara kolektif oleh penggunaan bersama Cyclophosphamide + 5-Fluorouracil. 5-Fluorouracil intravena sama amannya dengan Cyclophosphamide intravena dalam SBP-6-IMNs.

**Bagaimana dengan efek tak diinginkan dari Methotrexate?**

Methotrexate telah dipakai dalam terapi artritis reumatoid (RA) sekitar 4 dasawarsa lalu. Methotrexate merupakan terapi standar dan klasik bagi RA di negara-negara Barat. Efek-efek yang tidak diinginkan dan *special precaution* sewaktu meresepkan Methotrexate telah diketahui dengan baik. *Biologic Response Modifiers* selalu dipakai dalam kombinasi dengan Methotrexate untuk terapi RA. *The Biologic Response Modifiers*, *Infiximab* (Remicade<sup>®</sup>), *Etanercept* (Enbrel<sup>®</sup>), *Adalimumab* (Humira<sup>®</sup>), *Anakinra* (Kinerett<sup>®</sup>), dan *Rituximab* (Mabthera<sup>®</sup>) dapat memodifikasi respon dari RA terhadap Methotrexate pada terapi kombinasi. Ini adalah obat-obat yang mahal dan harus digunakan selama masih hidup.

**Apa efek tak diinginkan jangka pendek, menengah dan panjang dari Mycophenolate Mofetil pada lambung?**

Dosis rendah harian 500 mg 2 x/hari atau 3 x/hari dari Mycophenolate Mofetil dalam mempertahankan Rworalds dari RF+ RA sangat jarang mencetuskan gastritis. Bila terjadi, gastritis dapat segera diatasi dengan *proton pump inhibitors*. Kekambuhan gastritis dapat dicegah dengan pemberian *proton pump inhibitors* sebelum makan dan Mycophenolate Mofetil setelah makan.

Sejauh ini, obat utama dari terapi pemeliharaan jangka pendek, menengah dan panjang dalam Rworalds RF+ RA adalah Mycophenolate Mofetil (CellCept<sup>®</sup>). Cyclosporine dapat lebih bersifat iritasi lokal bagi lambung dibanding Mycophenolate Mofetil. Sebagian besar pasien RF+ RA sudah tidak *immunosuppressant-naïve* lagi terhadap Methotrexate.

**Aspek apa dari SBP-6-IMNs yang paling sering disalahpahami?**

Prinsip terapi dengan protokol SBP-6-IMNs adalah untuk menekan *endpoints scores* hingga normal dan angka ESR dari > 40 mm menjadi < 20 mm/1 jam dengan terapi intravena harian yang terdiri dari *Cyclophosphamide* + *Methylprednisolone* + *5-Fluorouracyl* dan *Methotrexate* mingguan. Bila *endpoints scores* dan ESR telah normal, terapi oral harian dengan *Mycophenolate Mofetil* + *Cyclosporine* + *Methotrexate* mingguan akan mengkonsolidasikan *endpoints scores* dan ESR yang normal ini selama setidaknya 2 tahun.

Usaha untuk menekan *endpoints scores* yang abnormal dan angka ESR > 40 mm dengan terapi oral seringkali gagal. Terapi oral dosis rendah (dengan dosis yang masih aman dari terjadinya efek tak diinginkan yang serius) hanya efektif bila angka ESR dan *endpoints scores* telah dinormalkan.

Kesalahpahaman lain adalah menyamakan SBP-6-IMNs dengan kemoterapi untuk pengobatan kanker. Dosis intravena *Cyclophosphamide* + *Methylprednisolone* + *5-Fluorouracyl* dan *Methotrexate* mingguan yang digunakan dalam protokol SBP-6-IMNs adalah tidak berarti bila dibandingkan dengan dosis kombinasi sitostatika yang digunakan dalam pengobatan kanker (kemoterapi). Karena efek tak diinginkan yang terjadi tergantung pada dosis harian dan kumulatif, SBP-6-IMNs memiliki obat-obat dosis rendah yang aman dengan waktu pemaparan yang terbatas (lihat tabel di atas).