

## Informasi Medis Tingkat Lanjutan untuk Praktisi Kedokteran

### Terobosan dalam Pengobatan Nefritis Lupus yang terbukti dengan biopsi menggunakan Protokol “*Step-down Bridge*” dengan Kombinasi 6 Imunosupresan Intravena dan Oral

#### Pertanyaan Yang Sering Dilontarkan

#### **Jika Nefritis Lupus (lupus pada ginjal) anda sudah dipastikan dengan biopsi ginjal, apa pilihan pengobatan terbaik?**

Nefritis Lupus yang dibuktikan dengan biopsi adalah keadaan darurat. Pengobatan segera yang tepat dan adekuat harus diberikan secepat mungkin. Pilihan pengobatan yang terbaik adalah menggunakan Protokol “*Step-down Bridge*” dengan Kombinasi Intravena dan Oral dari 6 Imunosupresan (SBP=6=IMNs).

#### **Dalam jangka pendek (< 5 tahun).**

Dalam jangka pendek Nefritis Lupus harus dikendalikan (Penyakit dalam Kontrol) sebelum kerusakan permanen terjadi di ginjal dan organ-organ lainnya (Indeks Kronisitas > 5). Hal ini dapat dicapai dengan pengobatan menggunakan SBP-6-IMNs.

#### **Apa yang dimaksud SBP-6-IMNs?**

**SBP-6-IMNs** terdiri dari larutan Intravena (IV) Siklofosamid + Metilprednisolon + 5-Fluorourasil + Metotreksat dan oral Mofetil Mikofenolat mingguan + Siklosporin + Metotreksat mingguan saat terapi IV dihentikan. Metotreksat oral dan Siklosporin bersifat tidak wajib, karena Mofetil Mikofenolat dapat mempertahankan mayoritas pasien dalam Remisi hanya dengan obat oral (Cellcept) untuk jangka pendek, menengah dan jangka panjang.

#### **Jadwal pemakaian SBP-6-IMNs pada pasien dengan Nefritis Lupus**

1. Mula-mula, pemakaian harian intensif SBP-6-IMNs dibatasi hanya 5X seminggu selama 1-2 bulan
2. Frekuensi terapi intravena dikurangi menjadi 3, 2 dan sekali seminggu sejalan dengan menurunnya tingkatan LED sebesar masing-masing < 40 mm, < 30 mm, dan < 25 mm selama 1-2 bulan.
3. Setelah LED menurun menjadi < 20 mm (pria < 10 mm) per 1 jam dengan rata-rata skor SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure Score*) < 1, tercapai Penyakit dalam Kontrol. Selama fase Penyakit dalam Kontrol terapi IV diturunkan secara bertahap (*tapered off*) dalam 3.5 bulan.
4. Setelah terapi IV diakhiri, Remisi dengan Obat Oral harus dipertahankan selama paling sedikit 2 tahun.
5. Selama tahun ke-3 Terapi Oral harus diturunkan bertahap. Jika 2 usaha *tapering off* obat oral berturut-turut menimbulkan kekambuhan (flare) maka pasien harus tetap berada dalam Remisi dengan Obat Oral untuk jangka pendek (< 5 tahun), menengah

(5-10 tahun), dan jangka panjang (> 10 tahun).

**6. ???**

7. Setelah tahun ke-4 tanpa obat dan tanpa kambuh, tercapai Remisi Tanpa Obat.

Kekambuhan dini selama masa Penyakit dalam Kontrol, Remisi dengan Obat Oral, masa 1 tahun tapering off obat, dan masa 1 tahun tanpa obat dan kekambuhan, harus segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

**Mengapa kekambuhan dini sangat responsif terhadap pengobatan ulang dengan terapi IV menggunakan SBP-6-IMNs?**

Penyakit apapun pada stadium dini jika diobati secara adekuat dan tepat akan memberikan hasil yang sangat baik.

**Penyakit dalam Kontrol** didefinisikan saat Skor SLAM < 1, dan LED dalam batas normal dengan terapi SBP-6-IMNs.

**Remisi dengan Obat Oral** didefinisikan saat terapi IV diturunkan bertahap (tapered off) selama masa Penyakit dalam Kontrol dan keadaan yang sama dipertahankan dengan terapi oral selama paling sedikit 2 tahun.

**Remisi tanpa Obat** didefinisikan saat terapi oral diturunkan bertahap dalam kurun waktu 1 tahun ditambah satu tahun berikutnya tanpa obat dan kekambuhan dengan keadaan yang sama dipertahankan seperti dalam Remisi dengan Obat Oral.

**Kekambuhan (Flare)** didefinisikan saat Skor SLAM Score menjadi > 1 dengan kadar LED abnormal.

**Kekambuhan dini (Early flare)** didefinisikan saat timbulnya terjadi kurang dari 1 minggu yang lalu.

**Berapa lama masa terpendek dan terpanjang untuk mencapai Penyakit dalam Kontrol pada pasien Nefritis Lupus?**

2-4 bulan

**Berapa lama untuk mencapai Remisi dengan Obat Oral ?**

5,5-7,5 bulan

**Berapa lama untuk mencapai Remisi tanpa Obat?**

< 4,5 tahun

**Apa yang terjadi jika karena alasan apapun pasien Nefritis Lupus tidak dapat mengikuti jadwal SBP-6-IMNs yang ketat?**

Bahkan dengan jadwal pengobatan yang ketat dengan SBP-6-IMNs pun, masih sangat sulit mencapai Penyakit dalam Kontrol dan Remisi dengan Obat Oral. Hal ini tampak nyata pada pasien yang tidak naif terhadap immunosupresan.

**Apa yang dimaksud dengan tidak naif terhadap imunosupresan terhadap SBP-6-IMNs?**

Tidak naif terhadap imunosupresan SBP-6-IMNs didefinisikan untuk pasien yang pernah terpapar terapi dengan larutan Intravena (IV) Siklofosamid + Metilprednisolon + 5-Fluorourasil + Metotreksat dan Mofetil Mikofenolat oral mingguan + Siklosporin. Jika salah satu dari ke-6 obat dari SBP-6-IMNs telah pernah diberikan terputus maka pasien tidak naif terhadap imunosupresan.

**Apa yang terjadi jika pasien hanya dapat mengikuti terapi IV secara terputus-putus?**

Ini telah dilakukan oleh kebanyakan pasien dengan berbagai alasan. Pasien dapat merasakan kapan ia ada dalam kondisi kritis dan orangtuanya juga tahu jika SLAM Score >5 dan LED > 80 mm. Prednison oral atau Prednisolon, atau Metilprednisolon (kortikosteroid) tidak akan membantu jika LED diatas 80 mm/ 1 jam kecuali diberikan tiap hari dalam dosis sangat tinggi (> 40-100 mg dosis ekuivalen Metilprednisolon). Jelas bahwa dosis kortikosteroid yang sangat tinggi ini akan cepat berefek merugikan bagi kesehatan pasien. Pasien-pasien ini biasanya datang untuk terapi IV dan menghilang karena berbagai alasan saat LED sudah turun < 40 mm. Dengan LED < 40 mm pasesin akan dapat melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari dengan cukup baik, ditunjang oleh prednison atau Prednisolon, atau Metilprednisolon oral.

**Prednison atau Prednisolon atau Metilprednisolon oral merupakan obat standar lini pertama yang diberikan untuk semua pasien lupus. Mengapa mereka tidak termasuk dalam SBP-6-IMNs?**

Pada akhirnya pasien dengan Nefritis Lupus mungkin harus menjalani dialisis ginjal jika kortikosteroid oral digunakan sebagai terapi dalam jangka lama (> 10 tahun). Kesimpulan dari artikel di bawah menekankan risiko yang diambil jika kortikosteroid diteruskan digunakan dalam jangka panjang untuk terapi Nefritis Lupus.

Kerusakan ginjal yang bermakna akan terjadi dalam 15 tahun apabila Nefritis Lupus diobati dengan kortikosteroid oral\*. (Prednison atau Prednisolon atau Metilprednisolon).

\*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;30(9):1955-9.

**Apa yang terjadi jika kebiasaan berobat yang kacau ini terus diulangi dalam jangka pendek?**

Pada akhirnya, SBP-6-IMNs akan menjadi tidak efektif dan pasien jatuh ke dalam Lupus Pulmoner dan atau Lupus Neuropsikiatrik dan/atau hasil biopsi ginjal WHO Kelas VI, yang kesemuanya memperpendek tingkat kelangsungan hidup pasien.

**Siapa yang dapat mencapai Remisi tanpa Obat dengan SBP-6-IMNs?**

Hanya pasien Nefritis Lupus yang naif terhadap Imunosupresan dan Indeks Kronisitas < 5 yang dapat mencapai Remisi tanpa Obat.

### **Berapa lama Remisi tanpa Obat akan bertahan?**

Remisi tanpa Obat dapat bertahan cukup lama atau bahkan seumur hidup, asalkan kekambuhan dini segera ditekan dalam 1 minggu pertama setelah timbul dengan SBP-6-IMNs.

#### **2. Dalam jangka menengah (5-10 tahun)**

- Pasien-pasien yang tidak naif terhadap imunosupresan dengan Indeks Kronisitas  $> 5$  tidak akan mencapai Penyakit dalam Kontrol dan Remisi dengan Obat Oral. Akan tetapi pasien-pasien ini akan merasakan kemajuan yang berarti.
- Pasien-pasien yang tidak naif terhadap imunosupresan dengan Indeks Kronisitas  $< 5$  akan mencapai Remisi dengan Obat Oral.
- Pasien-pasien yang naif terhadap Imunosupresan tetapi dengan Indeks Kronisitas  $> 5$  tidak dapat mencapai Penyakit dalam Kontrol dan Remisi dengan Obat Oral.
- Pasien-pasien yang naif terhadap Imunosupresan tetapi dengan Indeks Kronisitas  $< 5$  mencapai Remisi tanpa Obat dalam waktu 5 tahun.
- Remisi dengan Obat Oral akan bertahan dalam jangka menengah jika kekambuhan dini segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.
- Remisi tanpa Obat akan bertahan dalam jangka menengah jika kekambuhan dini segera ditekan dengan SBP-6-IMNs

#### **3. Dalam jangka panjang ( $> 10$ tahun)**

- Remisi dengan Obat Oral akan bertahan dalam jangka panjang atau seumur hidup jika kekambuhan dini segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.
- Remisi tanpa Obat akan bertahan dalam jangka panjang atau seumur hidup jika kekambuhan dini segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

### **Apa hasil pengobatan Nefritis Lupus dengan SBP-6-IMNs?**

Dalam jangka pendek

Penyakit dalam Kontrol

Remisi dengan Obat Oral

Remisi tanpa Obat

Dalam jangka menengah

Remisi bertahan dengan Obat Oral

Mempertahankan Remisi tanpa Obat dengan segera menekan kekambuhan dini dengan SBP-6-IMNs

Dalam jangka panjang

Mempertahankan Remisi dengan Obat Oral

Mempertahankan Remisi Tanpa Obat dengan segera menekan kekambuhan dini dengan SBP-6-IMNs

**Apa saja efek samping gastrointestinal dari SBP-6-IMNs?**

Anoreksia, muntah, gangguan lambung dan diare merupakan efek samping gastrointestinal toxicities. Pemberian infus IV dengan Granisetron, Antagonis H2 dan /atau Inhibitor Pompa Proton, antiemetik dan spasmolitik, dengan mudah mencegah gejala dan tanda ini.

**Apa saja efek samping terhadap darah dari SBP-6-IMNs?**

Dalam dosis rendah yang digunakan, tidak ada efek samping terhadap darah seperti jumlah darah putih yang rendah, trombosit yang rendah, dan jumlah eritrosit yang rendah.

**Apa saja efek samping renal dari SBP-6-IMNs?**

Asupan cairan yang banyak sebelum dan sesudah Siklofosamid IV mencegah timbulnya sistitis hemoragik. Tidak ada efek samping renal yang lain yang ditemukan seperti kenaikan kreatinin serum lebih dari 30%.

**Apa saja efek samping terhadap hati dari SBP-6-IMNs?**

Dalam dosis rendah yang digunakan, tidak ada efek samping terhadap hati yang dijumpai seperti kenaikan SGPT

**Apa hasil pengobatan Nefritis Lupus dengan SBP-5-IMNs dalam jangka panjang?**

Versi pertama yang digunakan untuk Nefritis Lupus adalah SBP-5-IMNs yang terdiri dari Siklofosamid + Metilprednisolon + Metotreksat dan Mofetil Mikofenolat oral + Siklosporin. Jika tambahan 5-Fluorourasil dimasukkan, terapi menjadi SBP-6-IMNs.

Remisi dengan Obat Oral dicapai dalam 7,5 bulan dan Remisi tanpa Obat dicapai dalam 5 tahun. Keduanya dapat dipertahankan dalam jangka menengah dan jangka panjang dengan penekanan segera kekambuhan dini dengan SBP-6-IMNS.

**Apakah Remisi tanpa Obat bertahan lama atau seumur hidup merupakan obat untuk Nefritis Lupus?**

Remisi tanpa Obat dalam jangka panjang atau seumur hidup bukanlah kesembuhan. Faktor risiko untuk kekambuhan nyata dan harus dihindari. Kekambuhan dini membutuhkan penekanan langsung dalam 1 minggu setelah timbulnya dengan SBP-6-IMNs untuk mempertahankan Remisi tanpa Obat.

**Apa yang terjadi jika pasien gagal (*dropped out*) selama terapi dengan SBP-6-IMNs dan kemudian kembali untuk terapi?**

Sangat mungkin bahwa terjadi kekambuhan Nefritis Lupus dan akan mencapai tahapan Sindroma Nefrotik. Bagaimanapun, pasien tidak lagi naif terhadap imunosupresan saat kembali diobati dengan SBP-6-IMNs. Pengobatan kembali dengan SBP-6-IMNs hanya akan mencapai Remisi dengan Obat Oral, tetapi tidak mencapai Remisi tanpa Obat.

Dropout didefinisikan sebagai pasien yang tidak menyelesaikan secara lengkap SBP-6-IMNs untuk alasan apapun.

### **Mengapa pasien dengan Lupus Eritematosus Sistemik (Lupus) tetap diberikan Prednison atau Prednisolon atau Metilprednisolon jangka panjang atau seumur hidup?**

Penyebaran informasi dalam jurnal kedokteran internasional membutuhkan waktu lama untuk tersebar ke semua praktisi kedokteran di seluruh dunia. Untuk memperbaiki terapi baku membutuhkan paling tidak satu generasi praktisi kedokteran. Sementara itu telah terjadi kerusakan dan konsekuensi telah dialami oleh pasien. Website ini diluncurkan untuk menyampaikan perkembangan terbaru dan terakhir dalam pengobatan penyakit autoimun.

Efek jangka pendek, menengah dan panjang dari Prednison, Prednisolon atau Metilprednisolon sangatlah buruk dan merugikan. Obat-obat ini digunakan sebagai pilihan terakhir dan “obat dewa” saat tidak ada lagi obat yang dapat digunakan. Akan tetapi jika digunakan dengan tepat dan adekuat dalam kurun waktu yang singkat, obat-obat ini sangat bermanfaat bagi pasien dalam mengendalikan gejala dan tanda dari penyakit.

### **Apakah efek samping Siklofosfamid IV merupakan faktor risiko kerusakan organ reproduksi pada pria dan wanita?**

Dalam dosis harian yang tinggi dan dosis kumulatif total yang tinggi yang dipakai dalam pengobatan kanker, Siklofosfamid IV mungkin menyebabkan infertilitas dan keganasan. Sudah disepakati bahwa batasan keamanan adalah dosis kumulatif total maksimum 3 g, jumlah total sesi IV < 30 dengan siklofosfamid <100 mg per sesi IV yang tersebar dalam waktu < 1 tahun.

### **Dosis kumulatif rata-rata dan dosis per sesi IV, dan masa paparan terhadap Siklofosfamid IV dan Metilprednisolon dalam pengobatan Nefritis Lupus dan Sindrom Nefrotik ternyata identik dalam penelitian observasional selama 7 tahun\*.**

Status penyakit	Nefritis Lupus	Sindrom Nefrotik	Nefritis Lupus	Sindrom Nefrotik
Imunosupresan	Siklofosfamid	Siklofosfamid	Metilprednisolon	Metilprednisolon
Dosis kumulatif dalam mg	2025.9±925.8	2025.9±925.8	2025.9±925.8	2025.9±925.8
Per sesi IV dalam mg	83.9±15.9	83.9±15.9	83.9±15.9	83.9±15.9
Jumlah sesi IV	21.7±7.5	21.7±7.5	27.7±7.5	21.7±7.5
Masa terapi IV dalam minggu	41.3±9.6	41.3±9.6	41.3±9.6	41.3±9.6

Pada pengobatan Nefritis Lupus, dosis kumulatif total Siklofosfamid dari SBP-5-IMNs adalah < 3 g, sesi IV adalah < 100 mg per dosis, frekuensi sesi IV < 30 tersebar dalam masa < 1 tahun. Mengingat efek samping tergantung pada dosis harian dan kumulatif serta paparan waktu, sangat tidak mungkin bahwa SBP-6-IMN akan menyebabkan reaksi yang serius. Sesi IV harian 5X per minggu, meskipun tergolong intensif, hanya

berlangsung selama 1-2 bulan. Dalam kaitan dengan Siklofosfamid, SBP-6-IMNs merupakan regimen pengobatan yang aman.

\* John 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 tentang risiko efek samping jangka pendek, menengah dan jangka panjang dari 5-fluorourasil dalam SBP-6-IMNs?**

5-Fluorourasil diberikan dalam dosis harian dan kumulatif, jumlah sesi IV dan masa paparan yang serupa dengan Siklofosfamid. Karena lokasi reseptor yang berbeda untuk efek samping, pasien tidak terpengaruh secara bersamaan oleh Siklofosfamid + 5-Fluorourasil. 5-Fluorourasil IV sama amannya dengan Siklofosfamid IV dalam terapi SBP-6-IMNs.

### **Bagaimana tentang efek samping Metotreksat?**

Metotreksat telah digunakan dalam terapi Arthritis Rheumatoid (RA) selama 4 dekade yang lalu. Di negara Barat, metotreksat merupakan terapi baku dan klasik untuk RA. Efek samping dan hal-hal yang harus diperhatikan dari segi keamanan saat memberikan Metotreksat telah diketahui. Pengubah Respons Biologik (*Biologic Response Modifiers*) selalu diberikan dalam kombinasi dengan Metotreksat. Pengubah Respons Biologik, Infliximab (Remicade), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira), Anakinra (Kineret), dan Rituximab (Mabthera) mengubah respons RA terhadap Metotreksat dalam terapi kombinasi.

### **Apa saja efek samping jangka pendek, menengah dan panjang dari Mikofenolat Mofetil terhadap lambung?**

Dosis harian yang rendah dari Mikofenolat Mofetil sebesar 500 mg bid/tid untuk pemeliharaan masa Remisi dengan Obat Oral pada Nefritis Lupus sangat jarang menimbulkan gastritis. Gastritis yang timbul dapat segera diatasi dengan inhibitor pompa proton. Inhibitor pompa proton diminum sebelum makan dan Mikofenolat Mofetil diminum sesudah makan dapat mencegah kambuhnya gastritis.

Sejauh ini, yang berperan penting dalam terapi pemeliharaan jangka pendek, menengah dan panjang untuk Remisi dengan Obat Oral untuk Nefritis Lupus adalah Mikofenolat Mofetil (Cellcept). Siklosporin dapat lebih bersifat iritasi secara lokal terhadap lambung dibandingkan Mikofenolat Mofetil.

### **Apa yang merupakan aspek yang paling sering salah dimengerti dari SBP-6-IMNs?**

Prinsip terapi SBP-6-IMNs adalah untuk menekan Skor SLAM dari >4 menjadi <1 dan LED dari > 40 mm menjadi < 20 mm/1 jam dengan terapi IV harian menggunakan Siklofosfamid + Metilprednisolon + 5-Fluorourasil dan Metotreksat mingguan. Jika Skor SLAM <1 dan LED <20 mm telah tercapai, terapi oral harian

dengan Mikofenolat Mofetil + Siklosporin + Metotreksat mingguan akan mempertahankan Skor SLAM  $< 1$  dan LED  $< 20$  mm selama paling sedikit 2 tahun.

Upaya menekan Skor SLAM  $> 4$  dan ESR  $> 40$  mm dengan terapi oral sudah pasti akan gagal. Dosis terapi oral yang rendah dan dalam batasan efek samping serius hanya akan efektif jika LED normal dan Skor SLAM  $< 1$ .

Hal lain yang sering salah dimengerti adalah menyamakan SBP-6-IMNs dengan kemoterapi pengobatan kanker. Dosis IV Siklofosamid + Metilprednisolon + 5-Fluorourasil dan Metotreksat mingguan cukup rendah jika dibandingkan dengan dosis kombinasi sitostatika untuk pengobatan kanker. Mengingat efek samping obat tergantung dosis harian dan dosis kumulatif, SBP-6-IMNs memiliki dosis rendah yang aman dalam paparan waktu yang terbatas (lihat tabel di atas).