

Informasi Kedokteran Tingkat Lanjutan untuk Praktisi Kedokteran

Terobosan dalam Pengobatan *Ankylosing Spondylitis* Refrakter AINS menggunakan Protokol *Step Down Bridge* dengan Kombinasi Intravena dan Oral dari 6 Imunosupresan

Pertanyaan yang Paling Sering Dilontarkan

Ketika *Ankylosing Spondylitis* (AS) anda terbukti refrakter AINS terhadap terapi standar, apakah yang menjadi pilihan pengobatan?

Terapi standar AS adalah AINS COX1 atau COX2 dan fisioterapi. Pilihan pengobatan terbaik adalah Protokol *Step Down Bridge* dari Kombinasi 6 Imunosupresan Intravena dan Oral (SBP-6-IMNs) dalam jangka pendek, menengah, dan panjang.

Apakah Kontrol Gejala atau Penyakit pada SBP-6-IMNs?

SBP-6-IMNs pada terapi AS refrakter AINS secara langsung Mengontrol Penyakit dan Mengontrol Gejala. Ketika penyakit tersebut terkontrol maka gejala menghilang. Tidak perlu obat penghilang nyeri oleh analgesik dan AINS COX1 dan COX2 bila penyakit tersebut secara langsung dikontrol oleh SBP-6-IMNs.

AS refrakter AINS ditentukan bila setelah pengobatan dengan paling sedikit 2 AINS yang berbeda setelah menjalani satu periode paling sedikit 2 bulan, *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR), *C-Reactive Protein* (CRP), dan *Bath Ankylosing Disease Activity Index* tidak bertambah baik atau bahkan bertambah buruk secara bermakna dibandingkan dengan keadaan baseline.

Dalam sebuah periode yang relatif singkat AS refrakter AINS dikontrol (Penyakit Terkontrol) oleh SBP-6-IMNs.

SBP-6-IMNs terdiri dari Intravena Cyclophosphamide + Methylprednisolone + 5-Fluorouracil + Methotrexate mingguan dan oral Mycophenolate Mofetil + Cyclosporin + Methotrexate mingguan.

Jadwal aplikasi SBP-6-IMNs kepada pasien dengan AS refrakter INS adalah:

1. Tahap inisial, aplikasi intensif harian dari SBP-6-IMNs dibatasi 5 kali per minggu (1-2 bulan).
2. Penurunan frekwensi terapi intravena menjadi 3, 2, dan satu kali seminggu sesuai dengan penurunan kadar ESR <40mm, <30mm, dan <25mm secara terpisah (1-2 bulan).
3. Setelah ESR dan CRP turun hingga <20mm (pria <10mm) per jam dan <3mg% maka keadaan penyakit yang terkontrol telah dicapai (1-2 bulan).
4. Selama Penyakit Terkontrol maka dosis terapi IV diturunkan secara bertahap (3-6 bulan).
5. setelah terapi IV dihentikan maka kondisi Remisi dengan Obat Oral harus dipelihara dengan menggunakan obat oral selama paling sedikit 2 tahun.
6. Selama tahun ke 3 maka dosis terapi oral sebaiknya diturunkan secara bertahap.

7. Setelah tahun ke 4 tanpa obat dan tanpa timbulnya tanda-tanda kekambuhan (*flare*) maka keadaan remisi tanpa obat telah dicapai.

Timbulnya *flare* tahap awal selama masa Penyakit Terkontrol, Remisi dengan Obat Oral, penurunan dosis obat-obat oral, periode tahun 1 tanpa obat dan *flare*, dan Remisi tanpa Obat sebaiknya segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

Penyakit Terkontrol ditentukan yaitu ketika setelah menjalankan terapi IV dan oral harian, dan injeksi lokal maka CRP <3mg/L dan ESR <25 (<15mm pada pria/ 1 jam), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, *Bath Ankylosing Metrology Index*, *Bath Ankylosing Patient Global Assessment Index* adalah <1, dan *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* <2.

Remisi dengan Obat Oral ditentukan yaitu ketika hasil dari identitas klinis berupa Bath Ankylosing Spondylitis Score, ESR, dan CRP terkontrol oleh terapi oral harian dan demikian pula status Penyakit Terkontrol dengan Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index Score yang tidak memburuk secara bermakna setelah 2 tahun.

Remisi tanpa Obat ditentukan yaitu ketika dosis terapi oral diturunkan secara bertahap setelah periode 1 tahun dan tahun berikutnya tanpa obat dan *flare* dengan status yang sama dipertahankan seperti dalam kondisi Remisi dengan Obat Oral.

Flare ditentukan yaitu ketika artritis spinal dan/atau perifer timbul kembali pada >1 sendi dengan Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index >1, kadar ESR dan CRP abnormal.

Flare tahap awal dari suatu AS ditentukan yaitu ketika onsetnya kurang dari 1 minggu yang lalu.

Berapa lamakah waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan kondisi Penyakit Terkontrol pada pasien dengan AS refrakter AINS?
2-4 bulan.

Berapa lamakah waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan kondisi Remisi dengan Obat Oral?
5,5-7,5 bulan.

Berapa lamakah waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan kondisi Remisi tanpa Obat?
53,5-55,5 tahun.

Siapakah yang bisa mendapatkan kondisi Remisi tanpa Obat dengan SBP-6-IMNs?
Hanya pasien yang naif Imunosupresan dengan AS refrakter AINS dengan BASRI <2 yang dapat mencapai Remisi tanpa Obat.

BASRI terdiri dari Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Spine atau Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index dan memiliki tingkatan (*grade*) 0-4.

Apakah yang dimaksud dengan naif immunosupresan yang dipertimbangkan pada terapi SBP-6-IMNs?

Naif immunosupresan terhadap SBP-6-IMNs ditentukan yaitu kepada pasien yang belum pernah menjalani pengobatan dengan IV Cyclophosphamide + Methylprednisolone + 5-Fluorouracil + Methotrexate mingguan dan oral Mycophenolate Mofetil + Cyclosporine. Bila beberapa dari 6 obat SBP-6-IMNs tersebut pernah diresepkan secara berkala maka pasien tersebut bukanlah naif immunosupresan.

Berapa lamakah kondisi Remisi tanpa Obat pada AS refrakter AINS berakhir?

Remisi tanpa Obat dapat berakhir dalam waktu yang panjang atau bahkan seumur hidup, asalkan *flare* tahap awal ditekan dalam waktu 1 minggu dari onset oleh SBP-6-IMNs.

Dalam jangka menengah

Pada para pasien yang pernah terpapar dengan immunosupresan (bukan naif immunosupresan) dengan BASR <2 mendapatkan Remisi dengan Obat Oral.

Pada para pasien yang naif immunosupresan namun memiliki BASRI ≥ 2 erosi memperoleh Remisi dengan Obat Oral.

Pada para pasien yang belum pernah terpapar immunosupresan atau naif immunosupresan dengan BASRI <2 mendapatkan Remisi tanpa Obat.

Remisi dengan Obat Oral dipertahankan melalui masa jangka menengah dengan melakukan supresi segera begitu terjadi *flare* tahap awal dengan SBP-6-IMNs.

Remisi tanpa Obat dapat dipertahankan melalui masa jangka menengah bila *flare* tahap awal segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

Dalam jangka panjang

Bila dibutuhkan maka Remisi dengan Obat Oral dipertahankan melalui masa jangka panjang atau seumur hidup dengan cara menekan segera *flare* tahap awal dengan SBP-6-IMNs.

Remisi tanpa Obat dapat dipertahankan untuk jangka panjang atau seumur hidup bila *flare* tahap awal segera ditekan dengan SBP-6-IMNs.

Jangka pendek ditentukan untuk periode <5 tahun.

Jangka menengah ditentukan untuk periode 5-10 tahun.

Jangka panjang ditentukan untuk periode >10 tahun.

Apakah hasil dari pengobatan

Dalam jangka pendek

- Penyakit Terkontrol
- Remisi dengan Obat Oral
- Remisi tanpa Obat

Dalam jangka menengah

- Memelihara kondisi Remisi dengan obat Oral
- Mempertahankan Remisi tanpa Obat dengan menekan *flare* tahap awal menggunakan SBP-6-IMNs.

Dalam jangka panjang

- Memelihara kondisi Remisi dengan obat Oral
- Mempertahankan Remisi tanpa Obat dengan menekan segera *flare* tahap awal menggunakan SBP-6-IMNs.

Apakah toksisitas saluran cerna (gastrointestinal) dari SBP-6-IMNs?

Anoreksia, mual, muntah, rasa tidak nyaman pada perut, dan diare merupakan toksisitas pada saluran cerna. Mengawalnya dengan infus IV Granisetron, H2 Antagonis dan/ atau Penghambat pompa proton, anti muntah dan spasmolitik, akan dengan mudah mencegah gejala dan tanda-tanda ini.

Apakah toksisitas darah?

Pada penggunaan dosis rendah tidak terjadi toksisitas darah. Toksisitas darah dapat berupa leukopenia, sitopenia, dan anemia berat atau ketiganya, yang disenut dengan pansitopenia.

Apakah toksisitas ginjal?

Minum banyak cairan sebelum dan setelah IV Cyclophosphamide mencegah sistitis hemoragik. Tidak terjadi toksisitas ginjal yang berkaitan dengan SBP-6-IMNs. Toksisitas ginjal dapat berupa peningkatan kreatinin serum sebesar 30% dalam satu tahun.

Apakah toksisitas hati?

Pada penggunaan dosis rendah tidak terjadi toksisitas hati. Toksisitas hati dapat berupa meningkatnya SGPT secara bermakna dan menurunnya albumin serum secara bermakna.

Apakah hasil pengobatan dari AS refrakter AINS dengan menggunakan SBP-6-IMNs dalam jangka panjang?

Versi pertama yang digunakan pada RF+ RA adalah SBP-5-IMNs yang terdiri dari IV Cyclophosphamide + Methylprednisolone + Methotrexate dan oral Mycophenolate Mofetil + Cyclosporine. Ketika IV 5-Fluorouracil ditambahkan maka regimen pengobatan menjadi SBP-6-IMNs.

Hasil radiologis pada AS refrakter AINS dalam penelitian pengamatan selama 6 tahun:

BASRI <2 dan ≥2 menjadi BASRI 0 dan BASRI dalam status quo atau tidak secara bermakna memburuk dibandingkan dengan keadaan baseline.*

*John Darmawan, A Remy Nasution, Shun-le Chen, Syed Atiqul Haq Dongbao Zhao, Tran Thi Minh Hoa, Qingyu Zeng, Fereydoun Davatchi, Budi Liem. Six-years Outcome of NSAID-refractory Ankylosing Spondylitis after Treatment with the Step-down Bridge Protocol of Intravenous and Oral Combination of 5 Immunosuppressants. Submitted for review and publication.

Remisi dengan Obat Oral dapat dicapai oleh seluruh penderita Ankylosing Spondylitis refrakter AINS naïf immunosupresan dengan BASRI baseline ≥ 2 . kecuali pada 8,0% pasien tidak naïf immunosupresan yang dapat mencapai perbaikan 100% dari ASAS70. Remisi tanpa Obat dicapai oleh seluruh penderita Ankylosing Spondylitis refrakter AINS naïf immunosupresan dengan BASRI baseline grade $\geq 2^*$.

Dari 79 pasien yaitu 51,3% dari pasien naïf immunosupresan dengan BASRI ≥ 2 mencapai Remisi dengan Obat Oral dan tetap seperti itu dalam jangka menengah dengan cara menekan segera *flare* tahap awal dengan menggunakan SBP-6-IMNs. Sebanyak 40,2% pasien naïf immunosupresan dan BASRI < 2 mendapatkan Remisi tanpa Obat dan *flare* tahap awal segera ditekan dengan SBP-6-IMNs dalam periode jangka menengah.

Sebanyak 1,5% atau 4 pasien yang tidak tergolong naïf immunosupresan namun dengan BASRI ≥ 2 tidak dapat mencapai kondisi Penyakit Terkontrol dan Remisi dengan Obat Oral. Empat orang pasien ini mengalami perbaikan dari ASAS70.

ASAS70 adalah hasil pengukuran lain dimana kondisinya kurang dari yang diharapkan jika dibandingkan dengan Penyakit Terkontrol dan Remisi dengan Obat Oral, dan Remisi tanpa Obat.

Pasien yang tidak naïf immunosupresan adalah telah menjalani secara berkala dosis tinggi IV Cyclophosphamide 800-1000mg atau Methylprednisolone 1000mg. Akan tetapi, mereka masih dalam kondisi naïf immunosupresan terhadap IV Methotrexate + 5-Flurouracil dan oral Mycophenolate Mofetil dan Cyclosporine dan mencapai perbaikan dari ASAS70.

Apakah Remisi tanpa Obat yang berakhir jangka panjang atau seumur hidup adalah kondisi sembuh dari penyakit AS refrakter AINS?

Remisi tanpa Obat jangka panjang atau seumur hidup bukanlah kesembuhan. Kemungkinan timbulnya *flare* adalah kenyataan dan memerlukan pengobatan segera dengan SBP-6-IMNs untuk memelihara kondisi Remisi tanpa Obat.

Apakah yang terjadi bila pasien menghentikan penggunaan obat (*drop out*) selama dalam masa pengobatan SBP-6-IMNs dan kembali menggunakan pengobatan yang sebelumnya?

Biasanya refrakter AINS akan timbul sementara waktu tersebut. Akan tetapi, pasien menjadi bukan lagi golongan naïf immunosupresan ketika suatu saat diobati dengan SBP-6-IMNs. Hasil yang paling baik dapat dicapai dari pengobatan kembali (*retreatment*) dengan SBP-6-IMNs adalah perbaikan dari ASAS70. Remisi tanpa Obat adalah mustahil dan Remisi dengan Obat Oral adalah sulit dicapai.

Drop out ditentukan pada pasien yang tidak menyelesaikan pengobatan SBP-6-IMNs dengan berbagai alasan.

Terdapat bukti bahwa kortikosteroid oral memiliki potensi merusak organ tubuh pada pasien dengan *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.

Organ yang rusak pada Lupus Nefritis ini juga akan terjadi pada penyakit-penyakit autoimun lain seperti pada AS refrakter AINS.

Mengapa beberapa pasien dengan AS refrakter AINS masih diresepkan Prednisone atau Prednisolone atau Methylprednisolone untuk jangka panjang atau seumur hidup?

Penyebaran informasi secara luas dalam jurnal medis ilmiah internasional memerlukan waktu bertahun-tahun bahkan dekade untuk menyebarkannya ke seluruh dunia profesional medis. Apa yang telah menjadi terapi baku memerlukan paling sedikit satu generasi profesional medis untuk memperbaikinya. Sementara itu kerusakan telah dilakukan dan konsekuensinya harus ditanggung. *Website* ini diluncurkan untuk mengkomunikasikan perkembangan terbaru dan terakhir dalam pengobatan penyakit autoimun seperti Sklerosis Lateral Amitropik, Skeloris Multipel, Penyakit Alzheimer disamping penyakit-penyakit rematik autoimun.

Efek samping jangka pendek, menengah, dan jangka panjang dari Prednisone, Prednisolone atau Methylprednisolone adalah terkenal buruk dan merusak terhadap kesehatan pasien secara umum. Obat ini digunakan sebagai pemecah masalah dan Panasea ketika tak terdapat obat lainnya yang dapat membantu. Akan tetapi bila ia digunakan dengan sesuai dan adekuat dalam waktu yang relatif singkat, ia sangat bermanfaat dalam mengontrol gejala dan tanda penyakit. Itulah mengapa SBP-6-IMNs berisikan IV Methylprednisolone untuk penggunaan dalam waktu yang relatif singkat.

Apakah efek samping IV Cyclophosphamide adalah faktor resiko yang merusak organ-organ fertilitas pria dan wanita?

Pada dosis tinggi harian dan dosis kumulatif total yang tinggi seperti yang digunakan pada pengobatan kanker, IV Cyclophosphamide dapat disertai dengan infertilitas dan keganasan. Telah diterima bahwa dosis kumulatif total maksimum adalah 3g, jumlah total sesi IV <30 dengan Cyclophosphamide <100mg per sesi IV, dan sesi IV yang terbagi selama periode 7,5 bulan adalah aman.

IV Cyclophosphamide dan Methylprednisolone pada Ankylosing Spondylitis refrakter AINS

Imunosupresan	Cyclophosphamide	Methylprednisolone
Dosis kumulatif dalam mg	2025,9±925,8	
IV per sesi dalam mg	83,9±15,9	
Jumlah sesi IV	21,7±7,5	
Periode terapi IV dalam minggu	41,3±9,6	

Pada terapi AS refrakter AINS maka dosis kumulatif total IV Cyclophosphamide pada SBP-6-IMNs adalah <3g, sesi IV adalah <100mg per dosis, frekwensi sesi IV <30 yang

terbagi selama periode 7,5 bulan adalah dalam batas aman terhadap efek samping yang serius. Sebagaimana efek samping adalah tergantung pada dosis IV dan kumulatif serta paparan waktu, maka tidaklah biasa bahwa SBP-6-IMNs akan memicu reaksi serius. Inisial sesi IV harian 5x per minggu meskipun intensif namun berakhir hanya dalam 1-2 bulan. Dengan memperhatikan Cyclophosphamide maka SBP-6-IMNs merupakan sebuah regimen pengobatan yang aman.

Bagaimana dengan resiko efek samping jangka pendek, menengah, dan panjang dari 5-Fluorouracil yang digunakan dalam SBP-6-IMNs?

5-Fluorouracil diberikan secara IV dan dosis kumulatif, jumlah sesi IV, serta periode paparan sama dengan yang berlaku pada Cyclophosphamide. Berkaitan dengan lokasi reseptor yang berbeda dalam hal efek samping, pasien tidak secara kolektif dipengaruhi oleh Cyclophosphamide + 5-Fluorouracil secara bersama. Intravena 5-Fluorouracil adalah seaman IV Cyclophosphamide dalam SBP-6-IMNs.

Bagaimanakah dengan efek samping Methotrexate?

Methotrexate telah digunakan dalam terapi Arthritis Rematoid (RA) selama sekitar 4 dekade yang lalu. Ia merupakan terapi baku dan klasik untuk RA di negara-negara Barat. Efek samping dan langkah pencegahan untuk keamanan yang harus diambil ketika meresepkan Methotrexate telah diketahui dengan baik. Pengubah Respon Biologis (*Biologic Response Modifier*) selalu digunakan dalam bentuk kombinasi dengan Methotrexate pada pengobatan AS refrakter AINS. Pengubah Respon Biologis, Infliximab (Remicade), Etanercept (Enbrel), Adalimumab (Humira), Anakinra (Kinerett), dan Rituximab (Mabthera) memodifikasi respon dari AS refrakter AINS terhadap Methotrexate dalam terapi kombinasi.

Apakah efek samping jangka pendek, menengah, panjang dari Mycophenolate Mofetil pada perut?

Dosis rendah harian Mycophenolate Mofetil 500mg dua kali sehari/ tiga kali sehari guna memelihara kondisi Remisi dengan Obat Oral pada refrakter AINS sangatlah jarang memicu gastritis. Gastritis dapat segera diatasi dengan obat penghambat pompa proton. Obat penghambat pompa proton diminum sebelum makan dan Mycophenolate Mofetil setelah makan dapat mencegah timbulnya gastritis.

Sejauh ini bagian utama dari terapi pemeliharaan jangka pendek, menengah, panjang pada kondisi Remisi dengan Obat Oral pada AS refrakter AINS adalah Mycophenolate Mofetil (Cellcept). Cyclosporine dapat lebih mengiritasi perut secara lokal dibandingkan dengan Mycophenolate Mofetil.

Apakah aspek yang paling sering disalahmengertikan dari SBP-6-IMNs?

Prinsip terapeutik SBP-6-IMNs adalah menekan *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*, *Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Assessment Index* hingga <1, dan *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* <2 dan ESR dari >40mm menjadi <20mm/ 1 jam dengan menggunakan terapi Cyclophosphamide + Methylprednisolone + 5-Fluorouracil dan Methotrexate mingguan. Ketika *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, *Bath Ankylosing Spondylitis*

Metrology Index, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Assessment Index adalah <1, dan dan *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* <2 dan ESR <20mm maka terapi oral harian Mycophenolate Mofetil + Cyclosporine + Methotrexate mingguan memperkuat *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Assessment Index* hingga <1, dan dan *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* <2 dan ESR <20mm untuk paling sedikit selama 2 tahun.

Kesalahannya adalah mencoba menekan *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* >4 dan ESR >40mm dengan menggunakan terapi oral SBP-6-IMNs. Terapi oral dosis rendah yang berada dalam batasan efek samping serius ini hanya efektif bila ESR normal dan *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* adalah <1.

Kesalahan lain adalah menyamakan SBP-6-IMNs dengan kemoterapi untuk pengobatan kanker. Dosis IV Cyclophosphamide + Methylprednisolone + 5-Fluorouracil dan Methotrexate mingguan adalah kecil dibandingkan dengan dosis kombinasi sitostatika untuk pengobatan kanker. Sebagaimana efek samping obat adalah bergantung pada dosis harian dan kumulatif maka SBP-6-IMNs memiliki dosis rendah yang aman dengan paparan waktu yang terbatas pada IV Cyclophosphamide + Methylprednisolone + 5-Fluorouracil dan Methotrexate mingguan (lihat tabel diatas).