

Informasi Medis Tingkat Lanjut untuk Ahli Reumatologi

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

John Darmawan, MD, PhD

**WHO Expert on the Rheumatic Diseases, Geneva, Switzerland.
Indonesia Rheumatic Center, Semarang-Jakarta**

Pendahuluan

Protokol *Step-down Bridge* yang terdiri dari kombinasi 6 immunosupresan intravena dan oral (SBP-6-IMNs) merupakan terobosan dalam pengobatan pasien arthritis reumatoid dengan faktor reumatoid positif (RF+ RA). Rejimen pengobatan ini merupakan pendekatan baru terhadap terapi dari hampir semua penyakit autoimun. Protokol SBP-5-IMNs telah diterapkan lebih dari 10 tahun dalam pengobatan RF+ RA yang dipandu dengan ESR dan CRP [1,2,3]. Alasan-alasan berikut membenarkan penerapan awal dari protokol SBP-6-IMNs pada RF+ RA awal. Protokol SBP-6-IMNs terdiri dari terapi intravena, oral, dan lokal (intraartikular dan intralesi).

RF+ RA dianggap sebagai suatu keadaan darurat ketika diagnosis nya ditegakkan berdasarkan kenyataan-kenyataan berikut:

1. Terdapat progresi berkelanjutan dari penghancuran radiologis pada arthritis reumatoid (RF+ RA) [4].
2. Hampir 99 % pasien penderita RF+ RA menunjukkan erosi setelah 17 tahun [5].

Remisi radiologis RA terjadi dengan penyembuhan dan terminasi dari progresi erosi sendi [6].

Hal ini secara klinis diperkuat dengan:

1. Pasien dengan *Larsen grade* < 2 mencapai remisi tanpa obat
2. Pasien dengan *Larsen grade* ≥ 2 mencapai remisi dengan obat oral

3. Penyembuhan erosi tercapai dengan terminasi dari progresi kerusakan sendi secara radiologis tanpa memperhatikan tingkat erosi dan lamanya penyakit [3]

Prognosis

Faktor prognosis yang terpenting ialah pengobatan dan tingkat erosi sendi tanpa bergantung kepada lamanya penyakit. Aktivitas penyakit dan lamanya penyakit yang bergantung kepada tingkat erosi sendi menentukan hasil terapi dari RF+ RA. Terapi tunggal dengan 1 DMARD atau imunosupresan tidak atau kurang efektif untuk RA derajat sedang atau berat [7].

Berdasarkan alasan di atas, penerapan Protokol *Step-down Bridge* yang memakai kombinasi 6 imunosupresan intravena dan oral (SBP-6-IMNs) dalam pengobatan RF+ RA dapat dibenarkan. Namun, hanya penderita RF+ RA yang belum pernah diterapi dengan imunosupresan (*immunosuppressants-naïve*) dengan tingkat erosi sendi < 2 yang dapat mencapai kondisi *disease in control* (DiC), remisi lanjutan dengan obat-obat oral (RworalDs), dan pada akhirnya remisi tanpa obat (RwD).

Tujuan pengobatan RF+ RA dengan protokol SBP-6-IMNs adalah untuk mencapai DiC dalam jangka waktu yang sesingkat-singkatnya, tanpa terjadinya efek tak diinginkan yang serius dan sebelum munculnya tingkat erosi ≥ 2 .

Disease in Control (DiC)

Suatu RF+ RA didefinisikan berada dalam keadaan DiC apabila [3]:

- Tanda dan gejalanya:
 1. Angka rata-rata pembengkakan dan perlunakan sendi < 1
 2. CRP berada dalam keadaan normal ($< 3\text{mg}\%$)
 3. ESR rata-rata < 25 mm/1 jam (pria < 15 mm) Westergren
 4. *Patient Global Assessment* rata-rata ≥ 4 (1 – 5)
 5. Skala *Visual Analog Pain* rata-rata ≤ 10 (0 – 100)
- Gangguan fungsionalnya:
 1. *ARA Functional Class* rata-rata < 2 (0 – 4)
- Perkembangan radiologis penyakitnya:

1. *Rau modified Larsen Index* rata-rata dan *Erosive Joint Count* nol atau secara bermakna lebih buruk dibanding *baseline*.
2. Tingkat erosi sendi < 2 sembuh (*Larsen Index* dan *Erosive Joint Count* nol)

Remisi dengan obat oral (RworalDs)

Setelah 2 tahun menggabungkan RworalDs MMF + CyS + MTX/minggu, usaha-usaha untuk menghentikan obat-obatan secara bertahap sebaiknya dilakukan. Penghentian secara bertahap ini membutuhkan waktu setidaknya 1 tahun dan setelah 1 tahun kemudian tanpa obat dan *flare*, tercapailah RWD. Jika muncul 2 *flare* selama penghentian obat secara bertahap, RworalDs harus dipertahankan selama jangka menengah hingga lama.

Remisi dengan obat-obat oral dinyatakan tercapai bila status DiC dapat bertahan selama sekurang-kurangnya 2 tahun dengan terapi oral setelah penghentian obat intravena [3].

Remisi tanpa Obat (RwD)

Remisi tanpa obat dapat dinyatakan bila keadaan yang sama seperti RworalDs dapat dipertahankan setelah terapi oral dihentikan secara bertahap selama jangka waktu 1 tahun dan seterusnya tanpa obat dan *flare* [3].

Definisi DiC, RworalDs, dan RWD lebih pasti daripada perbaikan ACR20, ACR50, dan ACR70.

Flare

Flare dapat dinyatakan bila artritis muncul kembali dalam ≥ 1 sendi dengan titer CRP dan ESR yang abnormal [3]. *Flare* awal (dalam 1 minggu serangan) selama DiC, RworalDs, 2 tahun sebelumnya dan dalam RWD harus segera diatasi dengan mengulangi protokol SBP-6-IMNs. Hanya diperlukan waktu 1 – 2 minggu untuk menekan *flare* awal ini. Namun *Flare* yang *full-blown* membutuhkan jadwal pengobatan SBP-6-IMNs yang total.

Kapan waktu penerapan SBP-6-IMNs?

Ketika RF+ RA telah didiagnosis dengan ESR > 40 mm/1 jam Westergren (pria > 30 mm), SBP-6-IMNs dapat diterapkan secara empiris untuk mencapai DiC sesegera mungkin, sebelum tingkat erosi yang ditentukan dengan film sinar X ≥ 2 .

Kontradiksi

Kontradiksi dari penggunaan terapi tunggal ataupun kombinasi dengan immunosupresan-immunosupresan seperti CyC (*Cyclophosphamide*), MPS (*Methylprednisolone*), 5FU (*5-Fluorouracil*), MTX (*Methotrexate*), MMF (*Mycophenolate Mofetil*), dan CyS (*Cyclosporine*) untuk penderita RF+ RA telah disebutkan di masing-masing petunjuk penggunaan yang disisipkan dalam setiap kemasan immunosupresan.

Eksklusi

Pasien-pasien RF+ RA yang bukan *immunosuppressants-naïve* harus dieksklusi (dikeluarkan) dari pengobatan dengan protokol SBP-6-IMNs. Artinya, pasien-pasien yang mendapatkan CYC+MPS+5FU+MTX intravena guna mencapai DiC dan Rworalds harus benar-benar merupakan pasien RF+ RA yang *immunosuppressants-naïve*. Pasien bukan *immunosuppressants-naïve* yang diobati dengan SBP-6-IMNs hanya memperoleh perbaikan ACR70.

Metode

Diberikan pengobatan standar harian dengan CyC + MPS + 5FU + MTX intravena 5 kali/minggu tanpa kortikosteroid oral. Penggunaan kortikosteroid oral segera diakhiri ketika terapi intravena dimulai [3]. Penggunaan MTX intravena/minggu lebih disukai karena yang MTX oral memiliki ketersediaan hayati (*bioavailability*) lebih rendah [8]. Pembatasan jumlah maksimum sesi intravena harian sehingga hanya 5 kali per minggu ditujukan untuk mencegah dosis kumulatif mingguan yang tinggi dan efek-efek yang tidak diinginkan.

Dosis obat-obat intravena adalah:

Harian

1. CyC: 25-100 mg per sesi [9]
2. MPS: 25 – 125 mg per sesi [9]
2. MTX: 5 – 15 mg per sesi [10]
2. 5FU: 25 – 100 mg per sesi [11,12]

Pasien penderita diabetes melitus (DM) dan/atau dengan riwayat melena dan/atau hematemesis tidak boleh diberi MPS intravena guna menghindari peruburuan dari DM dan kambuhnya melena atau hematemesis. Sehingga untuk pasien seperti ini, terapi intravena yang diberikan hanya terdiri dari CYC + 5FU + MTX.

Pada kenyataannya MPS intravena tidak mutlak diperlukan untuk mencapai DiC dan Rworalds. MPS intravena relatif diperlukan hanya untuk penghentian secara bertahap dan pencapaian DiC pada pasien yang masih menerima kortikosteroid oral sebelum mengikuti protokol. Akan tetapi, penggunaan kombinasi CyC + 5FU + MPS + MTX intravena/minggu dapat mencapai DiC lebih cepat dengan pengurangan jumlah sesi intravena. Pemberian CyC + 5FU + MPS + MTX intravena/minggu membantu mengatasi ketergantungan terhadap kortikosteroid apabila kortikosteroid dihentikan pada awal SBP-6-IMNs.

Penghentian bertahap terapi intravena

Setelah ESR turun menjadi < 40, < 30, dan < 25 mm/jam (pria < 30, < 20, dan < 15 mm), sesi intravena dapat dikurangi menjadi berturut-turut 3x, 2x, dan 1x per minggu. Ketika ESR < 25 (wanita) atau < 15 mm (pria), berarti pasien telah mencapai DiC dan sesi intravena selanjutnya dapat dikurangi menjadi sekali dalam dua minggu (bersamaan dengan pengalihan MTX intravena/minggu menjadi MTX oral/minggu) 4-mingguan, 8-mingguan, dan selanjutnya dihentikan menjadi Rworalds.

Ketika angka ESR yang normal telah tercapai, namun CRP tetap abnormal maka harus dicari adanya kemungkinan sumber infeksi kronis. Apabila tidak ada infeksi kronis, kadar CRP yang negatif biasanya telah dicapai dalam waktu 1 – 2 bulan. Pengambilan foto sinar X *panoramic*

view dari gigi harus dilakukan, mengingat biasanya sebagian besar infeksi fokal yang kronis terjadi di struktur gigi-geligi. Pada keadaan dimana sumber dari infeksi kronis tidak berhasil ditemukan, pasien dapat diberi antibiotik spektrum luas seperti sefalosporin atau derivatnya secara intravena atau oral untuk menurunkan kadar CRP yang resisten. Karena antibiotik golongan kuinolon dapat berinteraksi dengan obat-obat immunosupresan, maka pemberiannya harus dihindari.

Terapi Oral

Terapi oral terdiri dari:

1. Mycophenolate Mofetil (MMF)* 500 mg 2 – 3 x sehari [13] +
2. Methotrexate** 5 – 15 mg per minggu bila MTX intravena/minggu telah dihentikan [14] +
3. Cyclosporine (CyS)* 50 mg 2 – 3 x sehari [15].

*MMF dan CyS telah diresepkan selama >10 tahun pada pasien transplantasi. Kemanjuran dan keamanannya telah terbukti dalam mencegah reaksi rejeksi organ dalam transplantasi.

**MTX diresepkan untuk RA selama > 30 tahun. Dengan pemantauan teratur dan seksama terhadap efek-efek yang tidak diinginkan dan penggunaan sesuai anjuran, immunosupresan oral ini seharusnya dapat digunakan sebagai obat *maintenance* jangka panjang dari Rworalds untuk pasien RF+ RA.

Terapi oral sebaiknya dilanjutkan hingga setidaknya-tidaknya **2 tahun** setelah terapi intravena dihentikan. Hal ini ditujukan untuk mengkonsolidasikan dan mempertahankan angka ESR dan CRP yang normal selama periode Rworalds.

Terapi oral dengan dosis rendah yang memadai untuk menghindari efek tak diinginkan hanya efektif ketika angka ESR dan CRP normal. Terapi oral dimulai bersamaan dengan terapi intravena sebagai *initial loading* untuk mendapatkan kadar minimal dalam darah yang efektif di saat ESR dan CRP telah dinormalkan dan distabilkan dengan terapi intravena sebelum terapi intravena diterminasi.

Usaha untuk menekan respon inflamasi autoimun dari RF+ RA dengan terapi oral dosis rendah di saat angka ESR masih lebih dari 40 mm/1 jam (> 30 mm/1 jam pada pria) cenderung memberi kegagalan. Sebaiknya terapi oral dosis rendah dengan CyS + MMF + MTX /minggu diterapkan dengan dosis yang masih dalam batasan (*limit*) namun tanpa efek-efek yang tidak diinginkan.

MPS [16] dan CyC [17] oral tidak diresepkan dengan alasan adanya efek-efek tak diinginkan yang lebih berat dan lebih sering dibanding pemberian secara intravena. Terapi intravena dapat mencapai efikasi yang lebih cepat, maksimum dan jangka panjang serta efek tak diinginkan yang lebih minimal dibanding terapi oral, yang memberikan efikasi lebih lambat, minimum dan jangka pendek serta efek tak diinginkan yang lebih maksimal.

Jadwal untuk mencapai Rwd pada pasien RF+ RA immunosuppressants-naïve dan tingkat erosi <, adalah:

- 1 – 2 bulan terapi harian intravena (dibatasi hingga hanya 5 sesi per minggu untuk menghindari efek tak diinginkan dari dosis kumulatif mingguan)
- 1 – 2 bulan penurunan frekuensi dari sesi intravena untuk DiC
- 3 – 5 bulan DiC untuk penghentian terapi intravena secara bertahap bila MTX intravena/minggu akan dialihkan menjadi MTX oral/minggu
- 2 tahun RworlDs
- 1 tahun penghentian terapi oral secara bertahap
- 1 tahun tanpa obat dan *flare* (untuk mencapai Rwd)

Pemantauan efek yang tidak diinginkan

Kejadian efek-efek yang tidak diinginkan tergantung kepada dosis obat harian dan kumulatif. Dosis harian IMNs yang diberikan umumnya cukup rendah dan tidak memicu terjadinya efek-efek serius yang tidak diinginkan. Pemberian imunosupresan intravena intensif harian secara suksesif 5 sesi/minggu hanya berlangsung rata-rata 1 – 2 bulan, kecuali pada penyakit yang sudah lama (*long standing*). Karena RworlDs diperoleh setelah 5-10 bulan dengan terapi intravena, dosis kumulatif total dan periode pemaparan terhadap terapi intravena dibatasi. Hal ini

mencegah terjadinya efek tak diinginkan yang serius, kecuali yang berupa efek gastrointestinal (GI) ringan [3].

Pencegahan efek gastrointestinal yang tak diinginkan

Sebelum terapi intravena dengan Granisetron intravena (Kytril[®]), antagonis reseptor H₂ dan/atau *Proton Pump Inhibitor*, antiemetik dan spasmolitik telah mengurangi efek gastrointestinal yang tak diinginkan. Risiko efek GI ringan yang tak diinginkan adalah 55,5% pada versi pertama protokol ini (dalam penelitian awal observasi *open label*) [3], tapi risikonya menurun hingga hanya 25,0% pada versi kedua dari protokol [18]. Penurunan ini dicapai dengan intensifikasi pencegahan efek GI yang tak diinginkan, seperti anoreksia, mual, muntah dan diare. Antagonis H₂ dan/atau *Proton Pump Inhibitors* secara *IV drips* diberikan terlebih dahulu kepada pasien-pasien yang memiliki riwayat ulku dan perdarahan GI. Anoreksia, mual dan muntah yang dipicu oleh IMNs dapat ditekan dan dicegah dengan pemberian Granisetron. Pemberian obat-obat spasmolitik secara *IV drips* terlebih dahulu dapat mencegah terjadinya diare.

Pemantauan efek hematologi yang tidak diinginkan

Pemantauan efek hematologi yang tidak diinginkan dari SBP-6-IMNs dengan prosedur laboratorium standar harus dilakukan setidaknya-tidaknnya sekali dalam sebulan. Namun bila diperlukan, pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan kapan saja selama periode terapi intravena.

Pemantauan hematologi dari efek tak diinginkan dan dosis immunosupresan

Lekosit	Trombosit	Hematokrit	CyC + MTX + %FU	MPS
> 4000	> 100,000	> 35	100%	100%
4.000-2.500	100.000-50.000	30-35	50%	100%
< 2.500	< 50.000	< 30	0%	100%

Efek hematologi tak diinginkan yang sangat jarang terjadi pada SBP-6-IMNs dapat diatasi:

1. Lekosit < 1000 dengan Filgrastim intravena harian (Neupogen[®])
2. Hematokrit < 25 dengan *Recombinant Human Erythropoietin* subkutan (Recormon[®]).

3. Trombosit < 50.000 dengan 0,1 – 0,5 ml epinefrin yang diencerkan dalam 100-200 ml NaCl 0.9% secara IV *drips* [19] + MPS intravena

Bila terjadi pansitopenia, SBP-6-IMNs harus ditunda sementara sub 1, 2, dan 3 di atas harus diberikan secara bersamaan sampai jumlah sel-sel darah menjadi normal. Pemaparan kembali (*rechallanage*) dengan SBP-6-IMNS dapat diusahakan dengan penambahan bertahap jumlah IMNs dosis rendah satu per satu.

Hitung lekosit dan trombosit dari 500/1 cc hingga 2000/1 cc (termasuk *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura* = ITP) dan hemoglobin 2,5 g% (*lupus hemolytic anemia*) telah dinormalkan dengan obat-obat di atas yang dikombinasikan dengan SBP-6-IMNs tanpa transfusi lekosit, trombosit, dan darah. Alasannya adalah trombosit, lekosit, dan eritrosit yang ditransfusikan akan dihancurkan oleh antibodi dalam 1 minggu setelah diberikan.

Pencegahan Alergi

Riwayat alergi terdahulu atau alergi yang muncul selama terapi intravena terhadap salah satu atau seluruh obat yang diberikan, harus didahului dengan pemberian 0,1 – 0,5 ml epinefrin yang diencerkan dalam 100-200 ml NaCl 0.9%. Kecepatan tetesan perlu diperlambat dengan sangat terjadi palpitasi (takikardi) dan ketidaknyamanan pasien [19]. Seluruh kontraindikasi dan *safety precaution* harus benar-benar diperhatikan sebelum pemberian tetesan epinefrin dimulai. Alergi yang muncul selama terapi intravena dapat diatasi dengan pemberian tetesan epinefrin seperti di atas, yang disisipkan di antara sesi pengobatan dan dapat menghentikan alergi untuk sementara. Setelah infus epinefrin dilakukan, obat yang menyebabkan alergi dapat diberikan kembali dengan aman.

Injeksi intraartikular dan Intralesi

Injeksi intraartikular untuk artritis kronik yang persisten dan injeksi intralesi untuk *enthesitis*, bursitis, tendonitis, dan/atau sindrom fibromialgia (di sini fibromialgia merupakan suatu komplikasi dari reumatoid artritis) harus diberikan secara bersamaan dengan terapi intravena + oral. Terutama untuk artritis sendi panggul dan nyeri tendon-otot yang persisten akibat *enthesitis*

atau fibromialgia membutuhkan injeksi lokal dengan *cocktail*. *Cocktail* ini mengandung Lignocain 20%, Dexametason 20% dan depo Triamsinolon 60%.

Ko-morbiditas

Ko-morbiditas atau kondisi yang berhubungan seperti hipertensi, diabetes melitus, aterosklerosis, neuropati, osteoporosis dan lain-lain harus diobati secara simultan dengan RF+ RA. Osteoporosis dapat diakibatkan oleh penyalahgunaan kortikosteroid atau menopause atau usia lanjut (> 60 – 70 tahun) atau imobilitas atau gabungan dari satu, dua, tiga atau empat faktor sekaligus. Asam *Zoledronic* intravena [20] dengan suplemen kalsium dan mineral oral harian yang diberi bersamaan dapat mengobati osteoporosis lebih cepat dari *Biphosphonates* oral bila skor T > 4. Komplikasi seperti vaskulitis, iritasi kolon, retinopati, *irridocyclitis* dan lain-lain juga harus diobati secara bersamaan.

Dropout

Dropout didefinisikan sebagai kasus-kasus yang diobati yang tidak menuntaskan SBP-6-IMNS karena alasan apa pun. Pasien-pasien yang *dropout* tidak pernah mencapai DiC, Rworalds atau Rwd, tapi kemajuan yang berarti masih bisa terjadi [21].

Pengukuran Hasil

Pilihan atas pengukuran hasil diserahkan pada kebijaksanaan peneliti utama. HAQ dan ACR70 yang dimodifikasi dapat dimasukkan sebagai tambahan dalam pengukuran hasil.

Protokol SBP-6-IMNs untuk RF+ RA juga dapat diterapkan untuk hampir seluruh gangguan autoimun lain

Hampir semua kasus dengan inflamasi autoimun seperti lupus nefritis yang terbukti dengan biopsi yang *immunosuppressants-naïve* [21] dan sindrom nefrotik, *NSAID-refractory reactive arthritis*, *NSAID-refractory ankylosing spondylitis* [22], *psoriatic arthritis*, *systemic progressive scleroderma*, sklerosis multipel, *amyotrophic lateral sclerosis*, *Alzheimer's disease* dan sebagainya dapat mengalami suatu DiC dan Rworalds jangka panjang. Pada skleroderma progresif sistemik dibutuhkan waktu setidaknya 2 tahun sebelum tekstur kulit dinormalkan dengan terapi oral setelah terapi intravena dihentikan.

Ringkasan

Angka ESR¹ dan CRP² yang tinggi menandakan aktif dan beratnya penyakit serta berkorelasi dengan hasil terapi dari RF+ RA. Penekanan ESR dan CRP menjadi normal dengan protokol SBP-6-IMNs dalam terapi RF+ RA dapat menon-aktifkan penyakit secara klinis dan radiologis [3]. Terapi intravena bertindak untuk menormalkan ESR dan CRP dalam jangka waktu yang relatif singkat dan mencapai DiC serta Rworalds. Terapi oral bertindak untuk mempertahankan normalnya angka ESR dan CRP yang telah dicapai dengan terapi intravena. Efek tak diinginkan gastrointestinal adalah umum, tapi efek pada hati, ginjal dan efek hematologi berbahaya tidak ditemukan. Toksisitas hematologi dapat diatasi secara mudah dengan Filgrastim, *Recombinant Human Erythropoietin* dan larutan epinefrin yang telah diencerkan plus MPS. Efek tak diinginkan yang bergantung dosis dan jangka waktu pemberian telah dikurangi dengan pembatasan dosis kumulatif total selama periode terapi intravena yang terbatas dan dosis kumulatif mingguan yang terbatas. Remisi dengan obat oral telah diperoleh dan pada RF+ RA awal dengan tingkat erosi Larsen < 2, Rwd telah tercapai.

Ucapan terima kasih

Saya sangat menghargai komentar dan saran dari Prof. Hans A Valkenburg, mantan Kepala Departmen Epidemiologi, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, Belanda dan Johannes J Rasker, mantan Kepala Departmen Reumatologi, Medisch Spectrum Twente and Communication Studies University Twente, Enschede, Belanda