

## Informasi Medis Pascasarjana untuk Ahli Reumatologi

# Terobosan dalam Pengobatan Nefritis Lupus yang Terbukti dengan Biopsi memakai Protokol *Step-down Bridge* (Kombinasi 6 immunosupresan Intravena dan Oral)

John Darmawan, MD, PhD

WHO Expert on the Rheumatic Diseases, Geneva, Switzerland

Pusat Reumatik Indonesia, Semarang – Jakarta

### Pendahuluan

Nefritis lupus (*Lupus Nephritis*, LN) yang terbukti dengan biopsi (*biopsy-proven Lupus Nephritis*, bpLN) kelas III, IV dan V WHO yang tidak diobati secara memadai akan cenderung berkembang menjadi sindroma nefrotik (*Nephrotic Syndrome*) [1], biopsi ginjal kelas VI WHO, penyakit ginjal tahap akhir (*End Stage Renal Disease*, ESRD) dan kematian akibat infeksi. Namun, hasil terapi LN saat ini telah mampu mencapai remisi tanpa obat (RwD) atau keadaan remisi yang bebas dari pengobatan [2,3,4,5].

Dalam LN, derajat kerusakan ginjal merupakan suatu faktor untuk memprediksi kemungkinan kerusakan lebih lanjut di ginjal dan organ-organ lain [6]. LN yang terbukti dengan biopsi merupakan keadaan darurat dan harus diobati dengan segera, tepat dan adekuat. Bila pengobatan yang dilakukan tidak memadai, proses kerusakan ginjal dan organ lain akibat LN akan berkembang menjadi kerusakan multi-organ yang permanen (*irreversible*) dalam beberapa tahun. Karena itu, diagnosis dan pengobatan awal dari LN penting untuk meningkatkan hasil klinis [7].

### Tujuan

Tujuan dari protokol *Step-down Bridge* yang terdiri dari kombinasi 6 immunosupresan intravena dan oral (SBP-6-IMNs) adalah untuk menekan pembentukan antibodi dalam penyakit autoimun. Supresi pembentukan antibodi pada penyakit autoimun sama seperti yang dilakukan pada pasien yang menjalani transplantasi, dimana dosis rendah dari *Cyclosporine* (CyS) atau *Mycophenolate Mofetil* (MMF) menekan pembentukan antibodi terhadap organ yang ditransplantasi. Protokol

pengobatan SBP-6-IMNs mengandung kombinasi 6 immunosupresan yang diberikan secara intravena, oral dan lokal (intraartikular & intralesi).

Terapi intravena terdiri dari *Cyclophosphamide* (CyC), *5-Fluorouracil* (5FU), *Methylprednisolone* (MPS), dan pemberian *Methotrexate* (MTX) setiap minggu. Terapi oral dimaksudkan untuk menstabilkan dan menjaga kondisi penyakit dalam keadaan terkendali (*Disease in Control*, DiC) dan remisi dengan obat oral (*Remission with Oral Drugs*, Rworalds). Terapi oral terdiri dari kombinasi *Mycophenolate Mofetil* (MMF), *Cyclosporine* (CyS) dan MTX setiap minggu di saat frekuensi terapi intravena telah dikurangi menjadi dua minggu sekali. Terapi lokal meliputi kombinasi dari *Triamcynolone* 60 %, *Dexamethasone* 20 % dan *Lignocain* 20 %.

Dalam LN yang angka ESR-nya > 40 mm/1 jam Westergren (laki-laki 30 mm) dan nilai SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) > 4 [8], maka SBP-6-IMNs diberikan secara empiris. Bila LN yang diderita merupakan LN dengan biopsi kelas 3, 4 dan 5 WHO, nilai SLAM > 4 dan angka ESR (*Erythrocyte Sedimentation Rate*) > 40 mm, SBP-6-IMNs dapat diaplikasikan dengan segera. Terapi intravena dengan relatif cepat dapat menekan inflamasi autoimun serta menormalkan ESR dan nilai SLAM < 1 dan membuat penyakit dalam keadaan terkendali (*Disease in Control*, DiC).

**DiC** didefinisikan sebagai keadaan dengan nilai SLAM rata-rata ditekan hingga < 1 dan ESR < 25 mm (laki-laki < 15 mm) dan keadaan ini dikonsolidasikan dengan pemberian CyS + MMF + MTX/minggu secara oral selama 3,5 bulan dari penghentian obat intravena secara bertahap.

**Remisi dengan obat oral (*Remission with Oral Drugs*, Rworalds)** didefinisikan sebagai keadaan dengan nilai SLAM dan ESR rata-rata yang bertahan sama seperti dalam kondisi DiC melalui terapi oral. Rworalds dikonsolidasikan selama setidaknya dua tahun dan *flare* awal yang terjadi harus segera diatasi dengan pemberian ulang terapi intravena. Setelah itu, terapi oral dihentikan secara bertahap dalam jangka waktu satu tahun. Jika muncul dua *flare* selama proses penghentian bertahap, Rworalds harus dipertahankan dari jangka pendek menjadi jangka menengah atau panjang.

## Dasar pemikiran

Dasar pemikiran (rasionalisasi) dari aplikasi SBP-6-IMNs sejak awal dalam LN yang terbukti dengan biopsi (bpLN) adalah: sekali terjadi kerusakan ginjal, maka proses kerusakan yang progresif dapat berlangsung bila aktifitas penyakit tetap tinggi (nilai SLAM > 4); disamping ginjal, organ lain yang tidak diobati secara adekuat juga dapat terpengaruh secara progresif seperti perikarditis lupus dengan efusi, miokarditis lupus, pleuritis lupus dengan efusi, *pulmonary* lupus, vaskulitis ekstremitas dan digital, *Neuropsychiatric Systemic Lupus* dengan cedera serebrovaskular; kerusakan ginjal yang berlanjut secara progresif muncul setelah lebih dari 15 tahun jika LN diobati dengan kortikosteroid oral [9]; indeks kerusakan ACR (*ACR Damage Index*) awal yang tinggi berkaitan dengan angka mortalitas yang tinggi [10].

## Faktor-faktor prognosis

Faktor-faktor prognosis yang paling penting dalam LN meliputi: diagnosis dan pengobatan awal [7]; indeks kronisitas 5 [11]; biopsi ginjal kelas III, IV dan V WHO [11]. Biopsi ginjal kelas I dan II WHO tidak memerlukan pengobatan dengan protokol SBP-6-IMNs dan kelas VI adalah kerusakan histologis yang permanen yang tidak bisa diobati dengan apapun. Hasil terapi paling baik dapat dicapai oleh pasien bpLN yang *immunosuppressant-naïve* dimana DiC, Rworalds, dan akhirnya Rwd dicapai dalam waktu < 4,5 tahun. SBP-6-IMNs dalam terapi LN sangat efektif untuk pasien yang *immunosuppressant-naïve* dengan indeks aktifitas yang tinggi (>4) dan indeks kronisitas yang rendah (< 5).

**Pasien yang SBP-6-IMNs *immunosuppressant-naïve*** didefinisikan sebagai pasien yang tidak pernah terekspos dengan obat-obat intravena maupun oral yang digunakan dalam protokol SBP-6-IMNs.

**Flare** didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan nilai SLAM yang meningkat menjadi >1 dan ESR > 25 mm. *Flare* awal (dalam 1 minggu serangan) selama fase DiC, Rworalds, penghentian bertahap terapi oral, 1 tahun tanpa obat dan *flare*, dan Rwd harus segera diatasi dengan pemberian ulang SBP-6-IMNs. Hanya diperlukan waktu sekitar 1 – 2 minggu untuk menekan

*flare* awal dan waktu 2 – 3 bulan untuk menghentikan terapi oral sehingga pasien kembali ke fase Rwd. *Flare* yang *full-blown* membutuhkan jadwal pemberian SBP-6-IMNs yang total.

### **Remisi tanpa Obat (*Remission without Drugs, Rwd*)**

Remisi tanpa obat didefinisikan sebagai keadaan dimana kondisi yang sama seperti pada DiC bertahan setelah terapi oral dihentikan bertahap lebih dari satu tahun dengan satu tahun selanjutnya tanpa obat dan *flare*.

### **Jadwal untuk mencapai Rwd meliputi:**

- 1 – 2 bulan terapi harian intravena (dibatasi hingga hanya 5 sesi/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 konsolidasi dari Rworalds
- 1 tahun penghentian terapi oral secara bertahap
- 1 tahun tanpa obat dan *flare* (untuk mencapai Rwd)

Jangka waktu yang dibutuhkan untuk mencapai Rwd adalah 53,5 – 55,5 bulan atau rata-rata 4,5 tahun.

### **Prinsip Terapi**

Prinsip dari terapi adalah mencapai supresi total dari inflamasi autoimun (DiC) dalam waktu yang sesingkat mungkin dengan menggunakan protokol SBP-6-IMN. Hal ini harus dicapai tanpa terjadinya efek-efek serius yang tidak diinginkan dan munculnya kerusakan ginjal yang permanen (biopsi ginjal kelas VI WHO).

### **Kontraindikasi**

Kontraindikasi dari penggunaan terapi tunggal ataupun kombinasi dengan imunosupresan-imunosupresan seperti CyC (*Cyclophosphamide*), MPS (*Methylprednisolone*), 5FU (*5-Fluorouracil*), MTX (*Methotrexate*), MMF (*Mycophenolate Mofetil*), dan CyS (*Cyclosporine*)

untuk penderita bpLN telah disebutkan di masing-masing petunjuk penggunaan yang disisipkan dalam setiap kemasan imunosupresan.

### **Metode**

Terapi kombinasi standar harian 5 kali/minggu dengan imunosupresan intravena terdiri dari: CyC + MPS + 5FU setiap hari ditambah MTX setiap minggu tanpa kortikosteroid oral (Metilprednisolon, Prednison atau Prednisolon). MTX mingguan yang diberikan secara intravena lebih disukai karena pemberian secara oral memiliki ketersediaan hayati (*bioavailability*) yang lebih rendah [12]. Jumlah maksimum sesi intravena harian adalah 5 kali per minggu dan hal ini ditujukan untuk menghindarkan pasien dari tingginya dosis kumulatif mingguan dan efek-efek yang tidak diinginkan. Pada bpLN yang refrakter terhadap CyC, Ifosfamida merupakan sebuah analog yang dapat menggantikan CyC.

### **Dosis obat-obat intravena**

1. CyC: 25 – 100 mg per sesi
2. MPS: 25 – 125 mg per sesi
2. MTX\*: 5 – 15 mg per sesi sekali seminggu
2. 5FU\*: 25 – 100 mg per sesi

\*pemberian empiris didasarkan pada kemanjuran dalam terapi RF+ RA

Dosis minimum perlu diberikan kepada pasien-pasien yang sensitif atau mereka yang berat badannya amat rendah (< 35 kg). Pasien yang sensitif tersebut dapat mengalami efek-efek yang tidak diinginkan bila diberi dosis CyC, 5FU 100 mg, MTX 15 mg, dan MPS 125 mg, tapi tidak terjadi pada dosis 75 atau 50 atau 25 atau MTX dosis 5 mg. Penggunaan dosis yang rendah untuk pasien-pasien ini masih efektif karena pasien-pasien tersebut pada dasarnya memang sensitif dengan efikasi dari imunosupresan-imunosupresan ini.

\* Asam folat oral atau *Folinic acid* dapat diresepkan sebagai tambahan untuk mengurangi efek MTX yang tidak diinginkan.

\*\* Pasien penderita diabetes melitus (DM) dan/atau dengan riwayat melena dan/atau hematemesis tidak boleh diberi MPS intravena guna menghindari peruburukan 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 tetapi relatif diperlukan untuk penghentian secara bertahap dari kortikosteroid. Akan tetapi, penggunaan kombinasi CyC + 5FU + MPS intravena harian + MTX intravena mingguan dapat mencapai DiC lebih cepat dengan pengurangan jumlah sesi intravena serta membantu mengatasi ketergantungan pada kortikosteroid oral. Adalah mungkin bila kortikosteroid oral yang sedang diberikan dihentikan secara langsung dan dialihkan menjadi MPS + CyC + 5FU + MTX intravena.

### **Penghentian bertahap dari terapi intravena SBP-6-IMNs**

Setelah ESR turun menjadi < 40, < 30, dan < 25 mm/jam (laki-laki < 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. Pada beberapa pasien bpLN tertentu, dosis final dari CYC + MTX + MPS + FU intravena pada 12 minggu mungkin diperlukan.

### **Terapi Oral**

Terapi oral terdiri dari:

1. Mycophenolate Mofetil (MMF)\* 500 mg 2 – 3 x sehari [14] +
2. Methotrexate\* 5 – 15 mg per minggu +
3. Cyclosporine (CyS)\* 50 mg 2 – 3 x sehari [15].

\*MMF dan CyS telah diresepkan dengan aman selama >10 tahun pada pasien transplantasi.

Terapi oral diawali secara bersamaan dengan terapi intravena. Hal ini ditujukan untuk mengkonsolidasikan dan mempertahankan DiC selama masa penghentian bertahap terapi

intravena dan kelanjutan dari Rworald. Sebagai akibatnya, hal ini dapat menstabilkan atau mengkonsolidasikan status dari Rworald.

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.

### **Memantau Efek Tak 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 immunosupresan intravena intensif harian secara suksesif 5 sesi/minggu hanya berlangsung rata-rata 1 – 2 bulan. Karena Rworalds diperoleh setelah 5,5 – 7,5 bulan dengan terapi intravena, total dosis kumulatif dan jangka waktu pemaparan terhadap terapi intravena dibatasi. Hal ini mencegah terjadinya efek tak diinginkan yang serius, kecuali yang berupa efek gastrointestinal (GI).

### **Pencegahan efek gastrointestinal yang tak diinginkan**

Mendahului terapi intravena dengan Granisetron intravena, antagonis reseptor H<sub>2</sub> dan/atau *Proton Pump Inhibitor*, antiemetik dan spasmolitik telah mengurangi efek gastrointestinal yang tidak diinginkan. Risiko efek GI ringan yang tak diinginkan adalah 55,5% pada penelitian awal observasi *open label* dengan versi pertama protokol ini (SBP-5-IMNs) [18], tapi risikonya menurun hingga hanya 25,0% pada versi kedua dari protokol (SBP-6-IMNs) [19]. Penurunan ini dicapai dengan intensifikasi pencegahan efek GI yang tak diinginkan, seperti anoreksia, mual, muntah dan diare. Antagonis H<sub>2</sub> dan/atau *Proton Pump Inhibitors* secara *IV drips* diberikan terlebih dahulu kepada pasien-pasien yang memiliki riwayat ulkus dan perdarahan GI. Anoreksia, mual dan muntah yang dipicu oleh IMNs intravena dapat ditekan dan dicegah dengan pemberian Granisetron.

### **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 dengan:

1. Lekosit < 1000 dengan Filgrastim intravena harian (Neupogen<sup>®</sup>)
2. Hematokrit < 25 dengan *Recombinant Human Erythropoietin* subkutan (Recormon<sup>®</sup>).
3. Trombosit < 50.000 dengan 0,1 – 0,5 ml epinefrin yang diencerkan dalam 100-200 ml NaCl 0.9%<sup>22</sup> secara *IV drips* + 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 (*rechallanege*) 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 dari *dropout* karena 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 bila terjadi palpitasi (takikardi) [20] dan ketidaknyamanan pasien. 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. Prosedur ini sudah secara rutin dijalankan di Pusat Reumatik Indonesia, Semarang.

### **Injeksi Intraartikular dan Intralesi**

Injeksi lokal terdiri dari gabungan 3 obat. Injeksi intraartikular untuk artritis kronik yang persisten dan injeksi intralesi untuk *enthesitis*, bursitis, tendonitis, dan/atau sindroma fibromialgia (di sini fibromyalgia merupakan komplikasi dari AS) harus diberikan secara bersamaan dengan terapi intravena dan oral. Artritis sendi panggul dan nyeri tendon-otot yang terus-menerus dari *enthesitis* atau fibromialgia memerlukan injeksi lokal dengan *cocktail*. *Cocktail* ini mengandung Lignocain 20 %, Dexametason 20 %, dan depo Triamsinolon 60 %.

Setelah disuntikkan Lignocain akan langsung bekerja dan dapat bertahan hingga 4 jam, Dexametason mulai bekerja 4 jam setelah disuntikkan dan bertahan hingga 4 hari, sedang depo Triamsinolon mulai bekerja 4 hari setelah diberikan dan bertahan setidaknya hingga dua minggu. Dibutuhkan sedikit pengalaman untuk merasakan tendon yang nyeri dan keras pada *enthesitis* dan *tiny knobbly focal points* dari fibromialgia.

### **Terapi tambahan untuk sindroma nefrotik**

1. Edema pada seluruh tubuh akibat kelebihan cairan tubuh (karena hipoalbuminemia) harus segera dikeluarkan dengan infus intravena albumin manusia harian hingga mendekati normal.
2. Efusi di perikardial, pleura dan abdominal akan diekskresi oleh ginjal apabila albumin serum telah kembali menjadi normal. Furosemida dapat membantu ekskresi cairan melalui saluran kemih.
3. Ketidakseimbangan mineral harus segera diatasi dengan IV drips larutan Ringer yang dimodifikasi.
4. Uremia dapat diturunkan dengan *ketoacids* esensial (Ketosteril)
5. Perikarditis dan pleuritis autoimun dapat diatasi secara total dengan terapi intravena dalam waktu yang relatif singkat.
6. Pemberian *roborantia* dan nutrisi intravena diperlukan bila pasien tidak dapat menerima cairan dan nutrisi oral atau nasogastrik.

### **Ko-morbiditas**

Ko-morbiditas atau kondisi yang berhubungan seperti hipertensi, diabetes melitus, aterosklerosis, neuropati, osteoporosis dan lain-lain harus diobati secara simultan dengan LN. Osteoporosis dapat diakibatkan oleh penyalahgunaan kortikosteroid atau menopause atau usia lanjut (> 60 – 70 tahun) atau SLE 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 dan Rwd.

### **Pengukuran hasil**

Pilihan atas pengukuran hasil pengobatan diserahkan pada kebijaksanaan dari peneliti utama. Selain nilai SLAM, ada lima pengukuran lain yang dapat diaplikasi bila memang dikehendaki [8].

Hampir semua kasus dengan inflamasi autoimun, seperti rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis (RF+ RA) [18], *NSAID-refractory reactive arthritis*, *NSAID-refractory ankylosing spondylitis* [22], *psoriatic arthritis*, *systemic progressive scleroderma* dan lain-lain dapat dibawa ke tahap Rwd. Pada stadium awal, Rwd dicapai melalui terapi immunosupresan kombinasi [3,19]. SBP-6-IMNs dapat diterapkan pada hampir semua kelainan autoimun yang *immunosuppressant-naïve* termasuk *amyotrophic lateral sclerosis*, *multiple sclerosis*, dan penyakit Alzheimer's.

### **Kesimpulan**

Angka ESR yang tinggi menandakan aktif dan beratnya penyakit serta berkorelasi dengan hasil terapi bpLN. Penekanan ESR hingga normal dengan SBP-6-IMNs dalam terapi bpLN dapat menon-aktifkan penyakit secara klinis. Terapi intravena berguna untuk menormalkan angka ESR dan nilai SLAM dalam waktu yang relatif singkat sehingga penyakit menjadi dalam keadaan terkendali (DiC). Terapi oral bermanfaat untuk mempertahankan Rworalds yang telah tercapai saat terapi intravena. Efek tak diinginkan gastrointestinal umum dijumpai, tapi efek tak diinginkan yang menakutkan pada hematologi, ginjal dan hati sangat jarang atau tidak pernah ditemukan.

Toksisitas pada hematologi dapat dinormalkan dengan mudah memakai Filgrastim, *Recombinant Human Erythropoietin*, dan larutan Epinefrin yang diencerkan. Efek tak diinginkan yang bergantung dosis dan jangka waktu pemberian telah dikurangi dengan pembatasan kumulatif

dosis mingguan dan total selama periode terapi immunosupresan intravena yang terbatas lamanya. Rworalds dan pada akhirnya Rwd telah dapat dicapai dengan protokol SBP-6-IMNs.

### **Ucapan Terima kasih**

Saya sangat menghargai komentar dan saran dari Prof. Kenneth D Muirden, mantan Kepala Unit Reumatologi, The Royal Melbourne Hospital, University of Melbourne, Australia; Prof. Hans A Valkenburg, mantan Kepala Departmen Epidemiologi, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, Belanda; dan Prof. Johannes J Rasker, mantan Kepala Department Reumatologi, Medisch Spectrum Twente dan Communication Studies University Twente, Enschede, Belanda.

### **Daftar Pustaka**

}  
)  
)  
)

**Protokol ini merupakan prakarsa yang terus mengalami perubahan serta membutuhkan pengkajian, perbaikan dan revisi yang dinamis dan terus-menerus berdasarkan pengalaman baru yang diperoleh melalui penelitian observasi *open label* atau studi observasi *cohort* dan dalam *randomized controlled trial* (RCT).**