

Informasi Reumatologi Pascasarjana untuk Ahli Reumatologi

Terobosan dalam Pengobatan Spondilitis Ankilosis yang Refrakter Terhadap AINS memakai Protokol *Step-down Bridge* (Kombinasi 6 Imunosupresan Intravena dan Oral)

John Darmawan, MD, PhD, FACR
WHO Expert on the Rheumatic Diseases, Geneva, Switzerland
Semarang, Indonesia

Pendahuluan

Di negara maju dengan sistem asuransi kesehatan dan jaminan sosial (dukungan pembiayaan penuh), sangat jarang spondilitis ankilosis [1] (AS) dapat mencapai remisi. Di negara berkembang tanpa asuransi kesehatan dan jaminan sosial (tanpa dukungan pembiayaan) bicara tentang remisi mungkin tidak pada tempatnya. Di dunia ketiga hanya sedikit yang mampu membeli *Biologic Response Modifiers* (Remicade[®] = Infliximab; Enbrel[®] = Etanercept; Kineret[®] = Anakinra; Humira[®] = Adalimumab; Mabtera[®] = Rituximab). Protokol “*Step-down Bridge*” menggunakan kombinasi 6 imunosupresan intravena dan oral (SBP-6-IMNs) untuk pengobatan AS yang refrakter terhadap AINS (Nr-AS) merupakan alternatif baru yang lebih murah. SBP-6-IMNs terdiri dari terapi intravena (IV), oral dan lokal (intra-artikular dan intralesi).

AS yang refrakter terhadap AINS adalah AS yang laju endap darah (LED) [2,3], *C-Reactive Protein* (CRP) [2,3,4] dan Skor BASDAI-nya [5] tidak membaik atau memburuk secara bermakna meskipun telah diterapi dengan paling sedikit 2 AINS yang berbeda dalam kurun waktu sedikitnya 2 bulan. AINS COX1 dan COX2 serta terapi fisik merupakan standar terapi untuk AS. Sulfasalazin hanya memberikan efek positif yang bervariasi pada sendi perifer untuk jangka waktu singkat [7]. AINS tidak menghentikan atau memperlambat progresivitas dari AS pada Nr-AS, tetapi diketahui menimbulkan toksisitas terhadap gastrointestinal [8] dan renal [9] dengan tingkat *dropout* yang tinggi. Metotreksat (MTX) [10,11], Metilprednisolon (MPS) IV [12] dan Siklofosfamid (CyP)[13], Siklosporin oral (CyS) [14] dan *Mycophenolate Mofetil* [15] (MMF) dalam terapi obat tunggal menunjukkan efikasi yang bervariasi dalam pengobatan AS. Meski demikian, terapi kombinasi mungkin dibutuhkan saat mengobati AS dengan MTX [11].

Tujuan

Tujuan terapi dengan SBP-6-IMNs adalah menekan pembentukan auto-antibodi pada penyakit autoimun. Penekanan pembentukan auto-antibodi pada penyakit autoimun serupa seperti pada pasien transplantasi. Dosis rendah Siklosporin (CyS) atau *Mycophenolate Mofetil* (MMF) dapat menekan pembentukan antibodi terhadap organ transplan.

Pada AS dengan LED, CRP, dan BASDAI skor tinggi (> 4), inflamasi autoimun harus ditekan seluruhnya sesegera mungkin. Terapi IV SBP-6-IMNs relatif cepat dalam menekan inflamasi autoimun dengan menormalkan angka LED, CRP dan BASDAI < 1 dan mencapai keadaan *disease in control* (DiC=Remissi di bawah SBP=6-IMNs dicapai dalam waktu 2-4 bulan) serta selanjutnya remisi dengan obat oral (*Remission with oral drugs, Rworalds*) dicapai dalam waktu 5.5-7.5 bulan sejak terapi dimulai.

DiC didefinisikan jika setelah terapi dengan SBP-6-IMNs, CRP < 3 mg/L, LED < 25 mm/1 jam pada wanita dan < 15 mm/1 jam pada pria, BASDAI < 1, BASFI [16] < 2*, BAS-G [17] < 1 dan BASMI [18] membaik secara bermakna atau tidak lebih buruk dibanding *baseline* ($p < 0,05$).

*Tidak mungkin mencapai BASFI < 1 pada AS dengan BASRI 3 – 4 [19,20].

RworalDs didefinisikan jika status seperti pada DiC dipertahankan dengan terapi oral dari SBP-6-IMNs selama paling sedikit 2 tahun, dimana kekambuhan dini (*early flares*) segera ditekan dengan pemakaian ulang terapi IV.

Kekambuhan (*flare*) didefinisikan jika artritis aksial atau perifer muncul kembali pada ≥ 1 sendi dengan ketidaknormalan dari kadar CRP dan LED serta BASDAI > 1 .

Rasionalisasi

Prinsip yang mendasari pemakaian dini dari SBP-6-IMNs pada Nr-AS didasari oleh riwayat alamiah dari AS [21]: penyakit ini menunjukkan progresi perubahan radiologis yang berkelanjutan dan linier serta dalam waktu 10 tahun meningkat menjadi 35%; progresi segmen servikal secara radiologis merupakan fungsi dari durasi penyakit, keparahan pada segmen lumbar dan panggul, serta riwayat iritis; suatu studi pengamatan prospektif menunjukkan bahwa erosi telah sembuh dan ankilosis sendi yang progresif telah dihentikan oleh SBP-5-IMNs [22]; saat terjadi kerusakan sendi yang tidak terpulihkan, pilihan yang ada hanyalah bedah sendi aksial dan perifer atau penggantian sendi perifer total seperti penggantian panggul dan/atau lutut total.

Faktor prognosis

Faktor prognosis yang paling penting pada Nr-AS adalah terapi, derajat BASRI-s dan BASRI-h terlepas dari durasi penyakit. Meski progresi derajat BASRI-s dan BASRI-h bisa terjadi dalam waktu cepat atau lambat, hasil dari terapi tetap terlepas dari durasi penyakit. Nr-AS yang naif terhadap imunosupresan jangka pendek, menengah dan panjang dapat mencapai remisi tanpa obat (*Remission without Drug, RWD*) dalam waktu 3.5 - 4.5 tahun sejauh derajat BASRI-s dan BASRI-h < 2 .

RwD didefinisikan jika status seperti DiC dipertahankan dengan terapi oral pada RworalDs dimana dosis obat diturunkan secara bertahap dalam 1 tahun atau setelah satu tahun berikutnya tanpa obat dan kekambuhan.

Kekambuhan dini (dengan onset 1 minggu) selama DiC, RworalDs, masa 2 tahun sebelum RwD, dan pada RwD harus segera ditekan dengan penggunaan ulang dari terapi IV. Hanya dibutuhkan waktu antara 1 – 2 minggu untuk menekan kekambuhan dini dan 1 – 2 bulan untuk *tapering-off* terapi oral. Kekambuhan yang *full-blown* memerlukan keseluruhan jadwal pengobatan SBP-5-IMNs.

Jika LED, CRP dan BASDAI tetap tidak menjadi normal dengan terapi, penyakit akan berkembang dari AS tidak-terkalsifikasi (ncAS) menjadi AS terkalsifikasi (cAS) atau dari BASRI < 2 menjadi BASRI ≥ 2 . Inflamasi autoimun dari AS terkalsifikasi (cAS) dapat ditekan ke arah DiC dan RworalDs, tetapi tidak menjadi RwD dengan SBP-5-IMNs [22]. Hasil terbaik yang dapat dicapai pada ncAS refrakter-AINS dengan RwD masih dapat dicapai setelah pengobatan 3.5 – 4.5 tahun dengan SBP-6-IMNs.

Kontraindikasi

kontraindikasi pemakaian terapi tunggal atau kombinasi untuk Nr-AS dengan imunosupresan seperti Cyclophosphamide (CyC), Methylprednisolone (MPS), 5-Fluorouracil (5FU), Methotrexate (MTX) IV dan Mycophenolate Mofetil (MMF) serta Cyclosporine (CyS) oral sangatlah jelas. Lembar informasi yang ada di kemasan masing-masing imunosupresan dari produsennya sudahlah jelas.

Kriteria eksklusi

Pasien dengan riwayat tuberkulosis, hepatitis B atau C, AIDS, gout atau penyakit autoimun lainnya tidak dapat mengikuti pengobatan.

Prinsip terapi

Prinsip terapi dari SBP-6-IMNs adalah untuk mencapai penekanan total inflamasi autoimun (DiC) dalam kurun waktu yang paling singkat (2 – 4 bulan), sebelum BASRI ≥ 2 atau kalsifikasi terlihat pada foto rontgen (AS terkalsifikasi = cAS). Jika LED > 40 mm/1 jam Westergren (pria > 30 mm) dan BASDAI > 4 , maka

SBP-6-IMNs digunakan secara empiris pada Nr nc dan cAS untuk mencapai DiC dan RworalDs.

Namun demikian, variasi individual dari angka normal LED dapat membingungkan seperti pada beberapa pasien kadarnya dapat normal atau bahkan subnormal pada penyakit yang ringan sampai sedang. Secara spesifik ini terjadi pada AS lama yang kronik. Setelah terapi 1 minggu, LED mungkin meningkat ke kadar abnormal sebelum turun kembali ke normal atau bahkan turun ke kadar subnormal. Juga kadar LED normal dengan BASDAI > 4 merupakan indikasi untuk terapi dengan SBP-6-IMNs.

Metode

Terapi standar harian IV 5X per minggu terdiri dari:

CyC + MPS + 5FU* harian + MTX mingguan + tanpa kortikosteroid oral (Metilprednisolon, Prednison atau Prednisolon)

Atau CyC + 5FU* + MTX mingguan tanpa MPS IV dan kortikosteroid oral

MTX IV mingguan lebih disukai karena preparat MTX oral memiliki bioavailabilitas yang lebih rendah [23]. Jumlah maksimum sesi intravena harian adalah 5 kali per minggu untuk mencegah dosis kumulatif mingguan yang tinggi dan efek samping.

Pada AS refrakter-CyC, Ifosfamid adalah suatu analog yang menggantikan CyC. Pada kasus-kasus resisten, pasien tidak lagi imuno-naif terhadap CyC IV + MPS + MTX mingguan. Walau demikian, pasien-pasien ini masih imuno-naif terhadap kombinasi baru Ifosfamide + 5FU IV. Ini dapat kembali menimbulkan remisi pada AS yang refrakter terhadap CyC + MPS + MTX mingguan (komunikasi pribadi).

Dosis intravena

- | | |
|-----------------|--------------------------------------|
| 1. CyC [24] | 25 – 100 mg per sesi + |
| 2. MPS [25]* | 0 – 125 mg per sesi |
| 2. MTX[10,11]** | 5 – 15 mg per sesi sekali seminggu + |
| 3. 5FU*** | 25 – 100 mg per sesi) + |

Dosis minimum perlu digunakan pada pasien yang sensitif atau pada mereka dengan berat badan yang sangat rendah (< 35 Kg). Pasien yang sensitif mungkin menderita efek samping dengan dosis 100 mg CyC dan 5FU, 15 mg MTX, dan 125 mg MPS, tapi tidak pada dosis 75, 50 atau 25 mg CyC, 5FU atau dosis 5 mg MTX.

* Pasien dengan Diabetes Melitus dan/atau riwayat melena dan/atau hematemesis tidak diberikan Metilprednisolon intravena.

** Asam Folat Oral atau Asam Folinat dapat diberikan sebagai tambahan untuk mengurangi efek samping Metotreksat.

***Berdasarkan efikasi empiris dari 5FU pada **RF+ RA**

Sebenarnya metilprednisolon tidak mutlak dibutuhkan untuk mencapai DiC dan Rworalds pada Nr-AS, tetapi secara relatif dibutuhkan untuk *tapering-off* dan mencapai DiC pada pasien yang masih menggunakan kortikosteroid oral saat datang. Akan tetapi kombinasi CyC + 5FU + MPS + MTX mingguan (SBP-6-IMNs) memberikan: efikasi yang lebih cepat, mengurangi jumlah total frekuensi sesi intravena; mengurangi ketergantungan pada kortikosteroid yang masih diminum pasien saat datang.

Penurunan kadar terapi IV secara bertahap (*Tapering Off*)

Jika LED turun menjadi < 40, < 30 dan < 25 mm/1 jam (pria < 30, < 20, dan < 15 mm/1 jam), sesi IV diturunkan masing-masing menjadi 3, 2 dan 1 kali per minggu. Setelah CRP < 3 mg%, BASDAI < 1, dan LED < 25 (wanita) atau < 15 mm (pria) Nr-AS dikatakan telah mencapai DiC. Kemudian sesi IV diturunkan menjadi 1 kali tiap dua minggu, 1 kali tiap 4 minggu, 1 kali tiap 8 minggu dan dihentikan. Pada beberapa pasien dengan AS yang telah lama diderita, dosis final pada minggu ke-12 mungkin dibutuhkan.

Infeksi fokal

Bila LED yang normal telah dicapai, tetapi kadar CRP masih abnormal maka sumber infeksi kronis yang lain perlu dicari. Umumnya CRP akan menjadi negatif setelah 1 – 2 bulan, kecuali bila terdapat infeksi kronis. Foto sinar-X panoramik dari gigi harus dilakukan mengingat sebagian besar infeksi fokal kronis terdapat pada struktur gigi. Jika gagal menemukan sumber dari infeksi kronis, maka dapat diberikan

preparat oral kemudian intravena dari antibiotik spektrum luas sefalosporin untuk menurunkan kadar CRP yang menetap. [Derivat Quinolones tidak dipakai karena akan terjadi interaksi dengan Imunosupresan.](#)

Terapi oral

Terapi oral SBP-6-IMNs terdiri dari:

1. Metotreksat 5 – 15 mg per minggu saat terapi intravena dihentikan [10,11] +
2. Siklosporin (CyS)* 50 mg 2 – 3 kali sehari [14] +
3. MMF* [15] 500 mg 2 – 3 kali sehari +

*MMF dan CyS telah diresepkan selama > 10 tahun pada pasien transplantasi dengan efikasi yang baik dan efek samping yang dapat ditoleransi.

Terapi oral yang dimulai dalam kombinasi dengan terapi intravena harus dilanjutkan sampai paling sedikit 2 tahun setelah terapi IV dihentikan. Hal ini dilakukan untuk mengkonsolidasi dan memelihara LED dan CRP yang telah normal serta BASDAI < 1 selama masa Rworalds.

Terapi oral MMF + CyS + MTX dalam dosis yang cukup rendah untuk mencegah efek samping, hanya efektif jika nilai LED dan CRP telah normal dan BASDAI < 1. Terapi oral dimulai bersamaan dengan terapi intravena untuk *loading* awal dan mencapai kadar darah efektif minimum saat LED dan CRP telah normal dan stabil, BASDAI < 1 dan terapi IV dihentikan [22].

Usaha menekan inflamasi autoimun dari Nr-AS dengan LED lebih dari 40mm/1 jam (> 30 mm/ 1 jam pada pria), CRP > 3 mg% dan BASDAI > 4 dengan kombinasi imunosupresan oral dosis rendah cenderung akan gagal, setidaknya pada dosis rendah oral dari CyS + MMF + MTX yang diberikan dalam batasan yang tidak menimbulkan efek samping.

Pemberian Siklofosfamid [26] dan Metilprednisolon [27] oral tidak dilakukan dengan alasan lebih sering menyebabkan efek samping lebih berat dibanding pemberian intravena. Kortikosteroid oral jangka panjang merusak ginjal penderita nefritis lupus [28]. Hal ini berlaku untuk semua pasien dengan penyakit autoimun seperti pada Nr-AS. Terapi IV menunjukkan efikasi yang lebih cepat, maksimal dan bertahan lama dengan efek samping lebih minimal dibanding terapi oral yang memberikan efikasi lebih lambat, minimal dan tidak tahan lama dengan efek samping yang maksimal.

Jadwal menuju Rwd pada Nr-AS yang *immunosuppressant-naive* dengan BASRI < 2.

- 1 – 2 bulan terapi IV harian (dibatasi hingga 5 sesi per minggu)
- 1 – 2 bulan sesi IV dengan frekuensi yang menurun sampai CRP, LED, dan BASDAI < 1 normal*
- 5,5-7.5 bulan DiC untuk penghentian bertahap dari terapi IV*
- 2 tahun konsolidasi dari Rworalds.
- 1 tahun penghentian bertahap obat oral.
- 1 tahun tanpa obat dan kekambuhan – tercapai suatu Rwd ([opsional](#)).

Dibutuhkan 2 – 4, 5,5 – 7,5 dan [3.5 – 4.5 tahun](#) untuk mencapai masing-masing keadaan DiC, Rworalds dan Rwd.

*Pada kasus-kasus khusus dengan penyakit yang telah berlangsung lama (> 1 – 2 dekade dengan penyakit aktif yang ringan dan sedang) maka sesi IV mingguan sebanyak 5x harus diteruskan tanpa mengurangi frekuensinya sampai tercapai DiC.

Pemantauan efek samping

Efek samping tergantung pada dosis harian dan dosis kumulatif. Dosis harian IMNs cukup rendah untuk [tidak](#) menimbulkan efek samping serius. Imunosupresan intravena intensif harian yang berlangsung terus menerus 5 x per minggu berakhir dengan waktu rata-rata hanya 1 – 2 bulan. Mengingat Rworalds diperoleh setelah terapi IV 7,5 bulan dengan SBP-6-IMNs, dosis kumulatif total dan masa paparan terhadap terapi IV terbatas. Hal ini mencegah timbulnya efek samping serius, kecuali efek samping gastrointestinal (GI) [22].

Pencegahan efek samping gastrointestinal

Sebelum terapi IV dengan Granisetron (Kytril®) intravena, Antagonis reseptor H₂ dan/atau *Proton Pump Inhibitor*, antiemetik dan spasmolitik dapat mengurangi efek samping GI. Efek samping GI yang ringan didapati sebesar 55% pada studi observasi terbuka tahap awal dengan SBP-5-IMNs [29], tetapi didapati hanya sebesar 25% pada pemakaian versi kedua SBP-6-IMNs [22]. Hal ini dicapai dengan menggalakkan pencegahan efek samping GI seperti anoreksia, mual, muntah dan diare. Antagonis reseptor H₂ dan/atau *Proton Pump Inhibitor* dalam harus diberikan terlebih dahulu secara *drip* kepada mereka yang memiliki riwayat ulkus dan perdarahan GI. Anoreksia, mual dan muntah yang ditimbulkan oleh IMNs IV dapat dikurangi dan dicegah dengan Granisetron.

Pencegahan efek samping hematologi yang tidak diinginkan

Pemantauan efek samping hematologi yang tidak diinginkan dengan prosedur laboratorium baku pada pemakaian IMNs kombinasi harus dilakukan setidaknya sebulan sekali. Namun jika diperlukan, pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan kapan pun selama masa terapi IV.

Pemantauan efek samping Hematologi dan dosis immunosupresan

Lekosit	Trombosis	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 samping hematologi yang sangat jarang dari SBP-6-IMNs dapat diatasi dengan:

1. Lekosit < 1000 dengan Filgrastim (Neupogen®) intravena setiap hari
2. Hematokrit < 25 dengan *Recombinant Human Erythropoietin* (Recormon®) subkutan
3. Trombosit < 50,000 dengan 0,1 – 0,5 cc larutan Epinefrin dalam 100 – 200 cc 0,9% NaCl *drip* [29] + MPS IV.

Jika terjadi pansitopenia, SBP-6-IMNs harus dihentikan sementara sub 1, 2 dan 3 di atas harus diberikan bersama-sama hingga jumlah sel darah kembali normal. Penggunaan kembali SBP-6-IMNs namun dalam dosis lebih rendah boleh dicoba dengan peningkatan jumlah IMNs satu per satu.

Hitung Lekosit dan trombosit sebesar 500/1 cc dan 2000/1 cc (termasuk *Idiopathic Thrombocytopenic Purpura = ITP*) dan kadar hemoglobin 2,5 mg% (anemia hemolitik lupus) dapat kembali normal dengan pemakaian obat-obat ini dalam kaitan dengan SBP-6-IMNs tanpa perlu transfusi lekosit, trombosit dan eritrosit. Alasannya karena trombosit, lekosit dan eritrosit yang ditransfusikan akan dirusak dalam waktu 1 minggu oleh antibodi.

Pencegahan *drop-out* karena alergi

Riwayat alergi sebelumnya atau alergi yang timbul selama terapi intravena terhadap obat yang digunakan, harus diberikan *drip* larutan Epinefrin 0,1-0,5 cc dalam 100 – 200 cc 0,9% NaCl. Kecepatan tetesan yang sangat lambat ditentukan oleh timbul-tidaknyanya palpitasi (takikardia) [29] dan ketidaknyamanan pasien. Seluruh kontraindikasi dan aspek keamanan harus diperhatikan sebelum pemberian Epinefrin intravena. Alergi yang timbul selama terapi intravena dapat diatasi dengan pemberian larutan Epinefrin yang sama disisipkan di antara urutan obat, sambil menghentikan penyebab alergi. Setelah Epinefrin diberikan lewat infus, penyebab alergi dapat diberikan kembali dengan aman. Ini telah menjadi prosedur rutin sehari-hari di Klinik Rematik di Semarang.

Dropout

Dropout didefinisikan sebagai kasus yang diobati tetapi tidak menyelesaikan SBP-6-IMNs karena alasan apa pun. *Dropout* tidak pernah mencapai DiC, Rworalds dan Rwd, walau demikian, tetap terjadi perbaikan yang nyata pada pasien-pasien yang tidak diobati secara reguler ini [22].

Injeksi intra-artikuler dan intralesi

Injeksi lokal terdiri atas kombo lokal 3 obat. Injeksi intraartikular untuk artritis kronik persisten dan injeksi intralesi untuk enthesitis, bursitis, tendonitis, dan/atau sindrom fibromialgia (sebagai komplikasi AS) harus diberikan bersamaan dengan terapi intravena + oral. Khusus untuk artritis panggul dan nyeri tendon-muskular yang menetap dari enthesitis atau Fibromialgia, diperlukan injeksi lokal dengan *cocktail* ini. *Cocktail* ini mengandung Lignocain 20%, Deksametason 20% dan Triamsinolon depo 60%. Efikasi Lignocain timbul segera dan bertahan 4 jam, efikasi Deksametason timbul setelah 4 jam dan bertahan 4 hari, dan efek Triamsinolon depo mulai timbul setelah 4 hari dan bertahan paling sedikit dua minggu. Perlu pengalaman untuk mendeteksi tendon yang nyeri dan kaku pada enthesitis dan titik-titik bengkak fokal yang kecil pada Fibromialgia.

Ko-morbiditas

Ko-morbiditas atau kondisi yang terjadi bersamaan seperti hipertensi, diabetes melitus, arterosklerosis, neuropati, osteoporosis, dll harus diobati bersamaan dengan Nr-AS. Osteoporosis dapat timbul akibat penyalahgunaan kortikosteroid atau menopause atau usia lanjut (> 60-70 tahun) atau Nr-AS atau imobilitas atau kombinasi dari satu, dua, tiga atau empat faktor. *Zoledronic Acid* [30] intravena dengan suplemen kalsium dan mineral oral harian dapat mengatasi osteoporosis lebih cepat daripada Bifosfonat oral. Komplikasi seperti vaskulitis, *irritabel colon*, retinopati, iridosiklitis, dll harus diobati bersamaan.

Pengukuran Hasil

Pengukuran keadaan klinis dan radiologis seperti BASDAI, BASFI, BASG dan BASMI, BASRI-s [19] dan BASRI-h [20] pada *baseline*, juga setiap 2 tahun pengukuran BASRIs dan BASRih diperlukan untuk memantau perubahan radiologi [31].

SBP-6-IMNs dalam pengobatan AS juga dapat digunakan untuk hampir setiap penyakit autoimun yang lain. Hampir seluruh kasus dengan inflamasi autoimun seperti reumatoid artritis dengan faktor reumatoid positif [32], nefritis lupus yang terbukti dengan biopsi [33], artritis reaktif yang refrakter terhadap AINS, artritis psoriatik, skleroderma progresif sistemik, dll dapat mencapai DiC dan Rworalds. Pada stadium dini Rwd dicapai dengan terapi kombinasi immunosupresan ini [22,29,33]. Pada skleroderma progresif sistemik, dibutuhkan sedikitnya 2 tahun sebelum tekstur kulit kembali normal dengan terapi oral setelah penghentian terapi IV (komunikasi pribadi). SBP-5-IMNs dan SBP-6-IMNs sangat efektif pada pasien-pasien yang *immunosuppressant-naive* dengan penyakit ncAS.

Ringkasan

Kadar LED dan CRP yang tinggi serta nilai BASDAI > 4, menunjukkan aktivitas dan beratnya penyakit dan berkaitan dengan keadaan AS. Penekanan LED dan CRP ke kadar normal dan BASDAI menjadi < 1 dengan SBP-6-IMNs menghentikan penyakit baik secara klinis maupun radiologis [22]. Kombinasi intravena CyC + MPS + MTX atau CyC + 5FU + MTX atau CyC + 5FU + MTX + MPS bertujuan mengembalikan kadar normal LED dan CRP dan menekan BASDAI menjadi < 1 dalam kurun waktu relatif singkat.

Kombinasi oral MMF + CyS + MTX bertujuan untuk mempertahankan kadar normal LED, CRP dan BASDAI < 1 yang telah dicapai dengan terapi IV. Efek samping gastrointestinal ringan umum terjadi, tetapi efek samping hematologi, renal dan hepar sangat jarang atau mungkin tidak dijumpai. Toksisitas hematologi mudah diatasi dengan Filgrastim (leukopenia), *Recombinant Human Erythropoietin* (anemia berat) dan larutan Epinefrin plus MPS (trombositopenia). Efek samping yang tergantung dosis dan waktu telah diminimalisir dengan pembatasan dosis kumulatif total selama masa terapi IV yang terbatas dan dosis mingguan kumulatif yang terbatas. Rworalds pada cAS telah tercapai dan pada ncAS Rwd telah tercapai Rwd[22].

Ucapan Terima Kasih

Komentar dan saran dari Profesor Hans A Valkenburg, Mantan Kepala Departemen Epidemiologi, Universitas Erasmus Rotterdam, Rotterdam, Belanda dan Johannes J Rasker, Mantan Kepala Departemen Reumatologi, Medisch Spectrum Twente dan Communication Studies Universitas Twente, Enschede Belanda sangat kami hargai.

Kepustakaan

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for Ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
2. J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-3.
3. Yildirim K, Erdal A, Karatay S, Melikoglu MA, Ugur M, Senel K. Relationship between some acute phase reactants and the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index in patients with ankylosing spondylitis. *South Med J*. 2004 Apr;97(4):350-3.
4. Dougados M; Gueguen A; Nakache JP; Velicitat P; Zeidler H; Veys E; Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999 Apr;26(4):971-4.
5. Sarah Garrett, Tim Jenkinson, L Gail Kennedy et al. A New Approach to defining Disease Status in Ankylosing Spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index . *J Rheumatol* 1994;21:2286-2290.
6. Dougados M, Behier JM, Calin A, et al. Efficacy of Celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing Spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 2001;44:180-5.
7. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthritis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38:618-27.
8. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-47.
9. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med*. 2003;253:643-52..
10. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol*. 1995;22:1104-1107.
11. Biasi D; Carletto A; Caramaschi P; Pacor ML; Maleknia T; Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000;19(2):114-117.
12. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1992;21:134-138.
13. Sadowska-Wroblewska M, Garwolinska H, Maczynska-Rusiniak B. A trial of cyclophosphamide in ankylosing spondylitis with involvement of peripheral joints and high disease activity. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:259-264.
14. Geher P, Gomor B. Repeated cyclosporine therapy of peripheral arthritis associated with Ankylosing spondylitis. *Med Sci Monit* 2001;7:105-7.
15. Schneider C, Gold R, Schafers M, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of polymyositis associated with a polyautoimmune syndrome. *Muscle Nerve*. 2002;25(2):286-8.
16. Andrey Calin, Sarah Garrett, Helen Whitelock et al. A New Approach to Defining Functional Ability in Ankylosing Spondylitis: The Development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-2285.
17. Jones SD, Steiner A, Garrett SL, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score (BAS-G). *Br J Rheumatol* 1996;35:66-71.
18. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
19. Kirsten Mackay, Christopher Mack, Sinead Brophy et al. THE BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS RADIOLOGY INDEX (BASRI). *Arthritis Rheum* 1998;41:2263-2270.
20. MacKay K, Brophy S, Mack C, Doran M, Cali A. The development and validation of a radiographic grading system for the hip in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis radiology hip index. *J Rheumatol* 2000 27:2866-72.
21. Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol* 2002;29:1236-43.
22. John Darmawan, A Remy Nasution, Dongbao Zhao, Sun-le Chen, Tran Thi Minh Hoa, Syed Atiqul Haq, 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.
23. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose

- methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):645-8.
24. Sadowska-Wroblewska M, Garwolinska H, Maczynska-Rusiniak B. A trial of cyclophosphamide in ankylosing spondylitis with involvement of peripheral joints and high disease activity. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:259-264.
 25. Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in Ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1992;21:134-138.
 26. Haubitz M, Schellong S, Gobel U et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1835-44.
 27. M Petri, Zonana-Nacach, S Barr, L Magder. Damage in systemic lupus erythematosus is dependent on dose and mode of delivery of corticosteroid. *Arthritis Rheum* 1999;42:(suppl9)S97.
 28. 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.
 29. Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H. Reduced burden of disease and improved outcome of patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis compared with dropouts. A 10 year observational study. *J Rheumatol* 2003 Suppl.8;67:50-3.
 29. Smith D, Riel J, Tilles I, Kino R, Lis J, Hoffman JR. Intravenous epinephrine in life-threatening asthma. *Ann Emerg Med*. 2003 May;41(5):706-11. Smith D, Riel J, Tilles I, Kino R, Lis J, Hoffman JR. Intravenous epinephrine in life-threatening asthma. *Ann Emerg Med*. 2003 May;41(5):706-11.
 30. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leeb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med*. 2002;346:653-61.
 31. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, Dougados M, Mielants H, van de Tempel H, van der Heijde D. Radiological scoring methods in Ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol*. 2004;31(1):125-32.
 32. J Darmawan, Johannes J. Rasker, and Hendri Nuralim. Ten years radiographic outcome of rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis patients, treated with aggressive immunosuppressive combination therapy. *J Rheumatol* March 2003;suppl. 23 suppl 69:66-69.
 33. John Darmawan, A Remy Nasution, Dongbao Zhao, Sun-le Chen, Tran Thi Minh Hoa, Syed Atiqul Haq, Qingyu Zeng, Fereydoun Davatchi, Budi Liem. 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

Protokol ini merupakan upaya yang senantiasa berkembang, memerlukan penilaian dinamis secara berkesinambungan, dan revisi berdasarkan pengalaman baru yang diperoleh pada penelitian observasi kohort atau terbuka dan dalam uji klinik acak.

Pada AS yang refrakter AINS (COX1/COX2) dan refrakter kombinasi DMARDs (Prednison dosis rendah + Hidroksiklorokuin + Sulfasalazin + Metotreksat), atau Pengubah Respon Biologik + refrakter Metotreksat (Infliximab + Refrakter Metotreksat atau Etanercept + refrakter Metotreksat), Protokol Terapi ini layak dicoba. Anda akan terkejut dengan hasil jangka pendek, menengah dan panjang yang sangat baik dan efek samping yang minimum. [22].