

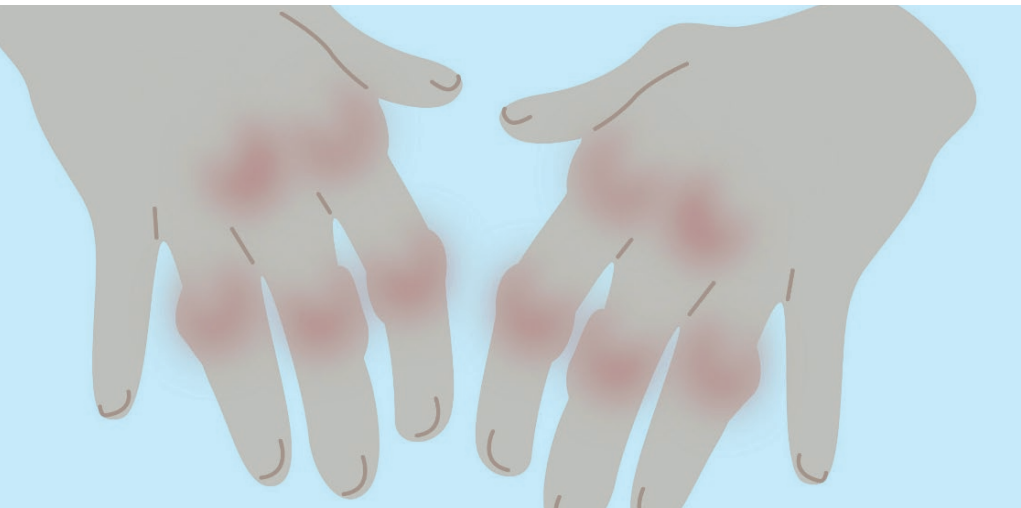
# Diagnosis dan Pengelolaan ARTRITIS REUMATOID



Keio University



**REKOMENDASI**  
Perhimpunan Reumatologi Indonesia  
2021







# Diagnosis dan Pengelolaan ARTRITIS REUMATOID

## **REKOMENDASI**

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

2021

# **Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid**

Gambar sampul oleh: Anita Suhamto

xii + 65 halaman

ISBN 978-979-3730-41-7

## **Hak Cipta Dilindungi Undang-undang:**

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit

## **Diterbitkan oleh:**

Perhimpunan Reumatologi Indonesia

*This program is funded by "Projects for global growth of medical technologies, systems and services through human resource development in 2020" conducted by the National Center for Global Health and Medicine under the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.*

# **TIM PENYUSUN**

**Ketua tim penyusun:**

**Dr. dr. Rudy Hidayat, SpPD, K-R, FINASIM**

**Anggota:**

dr. Bagus Putu Putra Suryana, SpPD, K-R, FINASIM

dr. Linda Kurniaty Wijaya, SpPD, K-R, FINASIM

dr. Anna Ariane, SpPD, K-R

dr. Rakhma Yanti Hellmi, SpPD, K-R

dr. Endy Adnan, SpPD, K-R, PhD

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH, FINASIM

# **UCAPAN TERIMA KASIH**

dr. Parida Oktama Putri

# KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera,

Artritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit reumatik autoimun yang sering dijumpai dan memerlukan perhatian khusus dalam mengenali tampilan klinis hingga dalam pengelolaannya karena sering menyebabkan kerusakan sendi yang permanen, disabilitas dan bahkan kematian dini.

AR lebih sering mengenai wanita dibandingkan laki-laki. Prevalensi penyakit ini bervariasi pada berbagai populasi di dunia, data di Indonesia dari berbagai pusat pendidikan menunjukkan peningkatan jumlah pasien yang didiagnosis sebagai AR.

Saat ini sudah dikembangkan kriteria klasifikasi yang dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis AR sehingga dapat mencegah keterlambatan penegakkan diagnosis yang akan berpengaruh terhadap tingkat keberhasilan pengobatan. Pengelolaan AR yang tepat dan adekuat akan menghasilkan luaran yang baik, mencegah komplikasi, menghindari pemakaian obat yang kurang tepat sehingga kesintasan hidup pasien AR dapat meningkat.

Para ahli yang tergabung dalam Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) menyadari perlunya panduan diagnosis dan pengelolaan AR di Indonesia yang mampu laksana dan dapat diterapkan dengan mempertimbangkan ketersediaan fasilitas untuk diagnosis serta ketersediaan obat dan pilihan tatalaksana lainnya. Rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid, sebelumnya telah dibuat pada tahun 2014 oleh IRA. Seiring dengan bertambahnya pengetahuan baru dalam diagnosis dan tatalaksana AR ini, maka perlu dilakukan revisi terhadap rekomendasi yang telah diterbitkan sebelumnya. Rekomendasi ini dibuat sedemikian rupa agar semua penyedia pelayanan kesehatan dari layanan primer hingga tersier bisa turut berperan dalam pengelolaan AR sesuai dengan perannya masing-masing.

Rekomendasi ini telah mendapat dukungan dari Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI) dan akan disampaikan kepada kementerian kesehatan sebagai dasar penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNKP) tahun mendatang

Salam,

Tim Penyusun

# KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr Wb

Salam sejahtera untuk kita semua

Arthritis Reumatoid merupakan salah satu penyakit dengan berbagai manifestasi yang membutuhkan penanganan yang komprehensif. Pasien AR memerlukan pengelolaan mulai dari diagnosis sampai dengan penatalaksanaan berbagai komplikasinya secara terintegrasi. Tujuan utama dari penatalaksanaan menyeluruh ini agar pasien AR mendapatkan penanganan dan pengobatan yang terbaik.

Ilmu mengenai patofisiologi dan pengobatan AR saat ini sangat berkembang pesat dan memberikan banyak pilihan pengobatan, baik *Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs* (DMARD) konvensional dan biologik. Pada kasus AR dini, pengobatan dengan DMARD konvensional masih memberikan hasil yang baik, namun tidak sedikit kasus yang memerlukan tambahan agen biologik.

Penanganan AR harus melibatkan fasilitas pelayanan kesehatan (Fasyankes) primer dan sekunder. Pada fasyankes primer penting untuk mengenali secara dini pasien AR dan dapat merujuk ke fasyankes sekunder sehingga dapat segera diberikan terapi definitif. Selanjutnya pasien dapat dirujuk balik ke dokter fasyankes primer sesuai dengan kondisi pasien untuk pemantauan efek samping pengobatan dan komplikasi penyakit serta pada kasus remisi dengan DMARD.

Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) sebagai organisasi para ahli di bidang Reumatologi di Indonesia merasa perlu untuk merevisi dan menyusun kembali buku Rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid di Indonesia karena perkembangan ilmu kedokteran yang pesat. Rekomendasi ini diharapkan dapat menjadi panduan bagi dokter, baik itu dokter umum maupun dokter spesialis dalam mendiagnosis dan memberikan tatalaksana yang adekuat sesuai dengan kondisi di Indonesia.

Saya sebagai Ketua Umum Pengurus Besar IRA menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada seluruh anggota tim penyusun buku Rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid ini, yang telah bekerja dengan maksimal untuk menyelesaikan penyusunan buku rekomendasi ini. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak khususnya seluruh anggota IRA yang telah membantu terbitnya buku rekomendasi ini.

Semoga buku rekomendasi ini memberikan manfaat yang besar bagi tenaga medis untuk membantu menegakkan diagnosis dan memberikan tatalaksana serta bermanfaat untuk seluruh pasien-pasien AR di Indonesia.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH, FINASIM

Ketua Umum PB IRA



# KATA SAMBUTAN

Assalamu'alaikum Wr Wb

Puji dan syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya atas diterbitkannya buku rekomendasi "Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid"

Artritis Reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun progresif dengan inflamasi kronik yang menyerang sistim muskuloskeletal namun juga dapat melibatkan organ dan sistim tubuh secara keseluruhan sehingga kasus AR memerlukan penanganan yang komprehensif. AR dapat sulit didiagnosa pada tahap awal, karena tanda dan gejala yang ada mirip dengan banyak gangguan sendi lainnya. Akibat kesulitan dalam penegakan diagnosis tersebut adalah terlambatnya pasien AR untuk mendapatkan pelayanan kesehatan yang optimal. Selain itu dalam penatalaksanaan pasien AR sehari-hari seringkali pasien hanya diberikan obat analgesik yang tidak memiliki pengaruh terhadap perjalanan penyakit. Oleh karena itu, penting bagi dokter di fasilitas pelayanan kesehatan primer untuk mengenali secara dini pasien AR dan merujuk ke dokter spesialis penyakit dalam/subspesialis reumatologi sehingga dapat diberikan pengelolaan definitif. Tujuan utama dari penatalaksanaan menyeluruh ini agar seorang pasien AR mendapatkan penanganan dan hasil pengobatan yang terbaik.

Pada kesempatan ini saya sebagai Ketua Umum Pengurus Besar Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI) menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah membuat revisi terhadap buku "Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk Diagnosis dan Pengelolaan Artritis Reumatoid" yang disesuaikan dengan perkembangan ilmu saat ini. Saya berharap agar panduan ini bermanfaat terhadap penatalaksanaan pasien AR di Indonesia dan memperluas ilmu pengetahuan kedokteran di Indonesia.

Semoga panduan ini dapat menjadi pedoman bagi semua dokter, baik itu dokter umum maupun dokter spesialis penyakit dalam ataupun profesional lainnya dalam memberikan pelayanan terhadap pasien AR di Indonesia.

Jakarta, Januari 2021

Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD-KKV, FINASIM, FACP

Ketua Umum PB PAPDI

# DAFTAR ISI

Halaman sampul.....	i
Tim penyusun.....	iii
Ucapan terima kasih.....	iv
Kata pengantar.....	v
Kata sambutan Ketua Umum PB IRA.....	vi
Kata sambutan Ketua Umum PB PAPDI.....	vii
Daftar isi .....	viii
Daftar singkatan .....	ix
Daftar tabel.....	xi
Daftar bagan.....	xii
BAB I Latar Belakang.....	1
BAB II Metode .....	5
BAB III Diagnosis.....	8
BAB IV Pemeriksaan Penunjang.....	14
BAB V Pengelolaan.....	20
BAB VI Vaksinasi .....	35
BAB VII AR pada Kehamilan .....	39
BAB VIII Pemantauan, Komplikasi, Prognosis dan Rujukan.....	45
Daftar Pustaka.....	53

## DAFTAR SINGKATAN

AAIRD	<i>Autoimmune inflammatory rheumatic disease</i>
ACPA	<i>Anti citrullinated protein antibody</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	<i>Antinuclear antibody</i>
anti CCP	<i>Anti-Cyclic Citrullinated Peptides</i>
AR	<i>Arthritis reumatoid</i>
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>
BMD	<i>Bone mineral densitometry</i>
CDAI	<i>The Clinical Disease Activity Index</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DAS-28	<i>Disease Activity Score-28</i>
DMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>
bDMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drugs biologik</i>
csDMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drugs sintetik konvensional</i>
tsDMARD	<i>Disease modifying antirheumatic drugs sintetik targeted</i>
DIP	<i>Distal interphalangeal</i>
DPL	<i>Darah Perifer Lengkap</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GOR	<i>Grades of recommendation</i>
HAQ	<i>Health assessment questionnaire</i>
HBV	<i>Hepatitis B virus</i>
HCQ	<i>Hydroxychloroquine</i>
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
IGRA	<i>Interferon-gamma release assays</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IRA	<i>Perhimpunan Reumatologi Indonesia</i>
ITBL	<i>Infeksi tuberkulosis laten</i>

LDA	<i>Low disease activity</i>
LED	<i>Laju Endap Darah</i>
LEF	<i>Leflunomid</i>
LOA	<i>Level of agreement</i>
LOE	<i>Level of evidence</i>
MCP	<i>Metacarpophalangeal</i>
MMR	<i>MMR: Mumps, Measles dan Rubella</i>
MTP	<i>Metatarsophalangeal</i>
MTX	<i>Metotreksat</i>
OAINS	<i>Obat anti inflamasi non steroid</i>
PIP	<i>Proximal interphalang</i>
RF	<i>Faktor Reumatoid</i>
ROM	<i>Range of motion</i>
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SSZ	<i>Sulfasalazin</i>
TB	<i>Tuberkulosis</i>
Td	<i>Tetanus Difteri</i>
Tdap	<i>Tetanus Difteri dan Aselular Pertusis</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TST	<i>Tuberculin skin test</i>
USG	<i>Ultrasonography</i>
VAS	<i>Visual Analogue Score</i>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b>	<i>Level of Evidence dan Grades of Recommendation</i> .....	6
<b>Tabel 3.1</b>	Manifestasi Ekstraartikular pada AR .....	9
<b>Tabel 3.2</b>	Diagnosis Banding AR.....	11
<b>Tabel 3.3</b>	Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR 1987.....	12
<b>Tabel 3.4</b>	Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010.....	13
<b>Tabel 4.1</b>	Perbedaan Perubahan Radiologi pada AR Awal dan Lanjutan .....	17
<b>Tabel 4.2</b>	Derajat radiologi berdasarkan Rontgen sendi pada AR berdasarkan klasifikasi Larsen.....	18
<b>Tabel 5.1</b>	Terapi csDMARD yang sering digunakan pada AR.....	26
<b>Tabel 5.2</b>	Terapi tsDMARD dan bDMARD yang digunakan pada AR .....	30
<b>Tabel 6.1</b>	Vaksinasi pada pasien AR yang mendapat terapi DMARD.....	35
<b>Tabel 6.2</b>	Vaksin yang dianjurkan sebelum dan setelah menjalani terapi DMARD pada pasien AR.....	38
<b>Tabel 7.1</b>	Panduan penggunaan obat pasien AR saat kehamilan dan laktasi.	42
<b>Tabel 7.2</b>	Manajemen pengobatan pada pasien laki-laki AR yang berencana memiliki anak.....	44
<b>Tabel 8.1</b>	Penilaian Aktivitas Penyakit pada AR.....	46
<b>Tabel 8.2</b>	Deformitas Sendi pada AR.....	48

## DAFTAR BAGAN

<b>Bagan 5.1</b>	Alur Terapi Medikamentosa AR (Modifikasi Rekomendasi dari EULAR 2019).....	34
<b>Bagan 8.1</b>	Alur Sistim Rujukan dan Fungsi Konsultatif dalam Penanganan AR.....	45

# BAB I

## LATAR BELAKANG

Arthritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit reumatik autoimun yang paling sering dijumpai<sup>1</sup> dan merupakan penyakit dengan inflamasi kronik yang progresif dan menimbulkan kerusakan sendi yang permanen.<sup>1,2</sup> Inflamasi sistemik pada AR juga dikaitkan dengan komorbiditas pada ekstraartikular termasuk penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, osteoporosis, *interstisial lung disease*, infeksi, keganasan, *fatigue*, depresi dan disfungsi kognitif sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien AR.<sup>3</sup> Hal tersebut pada akhirnya akan mengakibatkan biaya sosial ekonomi yang tinggi dan menurunkan kualitas hidup serta harapan hidup pasien. Dibandingkan dengan individu tanpa arthritis, 36% pasien dilaporkan memiliki kondisi kesehatan yang lebih buruk dan dua kali lebih tinggi mengalami limitasi kegiatan serta hampir 30% lebih cenderung membutuhkan bantuan untuk perawatan pribadi.<sup>4</sup>

Etiologi AR belum diketahui secara pasti, namun telah diketahui bahwa terjadinya penyakit ini akibat adanya interaksi antara faktor genetik (endogen) dan lingkungan (eksogen). Interaksi tersebut menyebabkan reaksi kaskade proses imunologi yang diperkirakan sudah dimulai dari beberapa tahun sebelum gejala klinis muncul. Faktor genetik yang diduga berperan pada patogenesis AR sangat banyak, antara lain HLA-DR4, HLA-DRB1, PTPN22, PADI4, STAT4, TRAF1-C5 dan TNFAIP3. Faktor lingkungan yang juga diduga berperan yaitu infeksi, merokok dan lain-lain.<sup>5</sup>

Prevalensi dan insiden penyakit ini bervariasi antara populasi satu dengan lainnya. Wanita memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi terkena AR dibanding laki-laki. Kejadian akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia namun tidak ada perbedaan secara statistik kasus pada wanita dan laki-laki di atas usia 70 tahun. Insidensi kasus tertinggi pada kelompok usia 50-54 tahun.<sup>6</sup> Insidensi AR tertinggi terjadi di Eropa Utara dan Amerika Utara dibandingkan Eropa Selatan. Insidensi di Eropa Utara yaitu 29 kasus/100.000, 38/100.000 di Amerika Utara dan 16.5/100.000 di Eropa Selatan.<sup>7</sup> Prevalensi AR relatif konstan di banyak populasi yaitu 0,5-1%. Prevalensi tertinggi dilaporkan terjadi di Pima Indians (5,3%) dan Chippewa Indians (6,8%) dan prevalensi terendah terjadi pada populasi China dan Jepang (0,2-0,3%).<sup>5,8</sup> Jumlah penderita AR di Indonesia belum diketahui dengan pasti,

namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita AR di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi AR di dunia antara 0,5-1%, dari jumlah penduduk Indonesia 268 juta jiwa pada tahun 2020. Data di Indonesia menunjukkan di daerah Bendungan Jawa Tengah didapatkan prevalensi AR yaitu 0,34%.<sup>9</sup> Data di Malang menunjukkan pada penduduk berusia diatas 40 tahun didapatkan prevalensi AR 0,5% di daerah Kotamadya dan 0,6% di daerah Kabupaten.<sup>10</sup>

Manifestasi klinis yang khas dari AR adalah poliartritis simetris dengan distribusi sendi yang terlibat berdasarkan keseringannya yaitu sendi pergelangan dan jari tangan (75-95%), sternoklavikular dan manubriosternal (70%), siku (40-61%), bahu (55%), pinggul (40%), krikoiaritenoid (26-86%), vertebra (17-88%), kaki dan pergelangan kaki (13-90%) dan temporomandibular (4.7-84%).<sup>11-13</sup>

Dampak jangka panjang dari AR adalah terjadinya kerusakan sendi dan disabilitas yang banyak mengenai penduduk pada usia produktif sehingga memberi dampak sosial dan ekonomi yang besar. Disabilitas ditemukan pada sekitar 60% pasien AR<sup>4</sup>, sehingga berdampak pasien tidak dapat bekerja, setelah 10 tahun timbulnya gejala. Data mortalitas pada pasien AR juga didapatkan peningkatan secara signifikan, dengan angka harapan hidup berkurang dengan rata-rata 7 tahun untuk laki-laki dan 3 tahun pada wanita dibandingkan dengan populasi normal. Diagnosis dini dan pengobatan segera dengan *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) merupakan hal paling penting untuk segera mencapai kontrol penyakit dan mencegah kerusakan sendi lebih lanjut serta disabilitas. Tantangan terbesar adalah pasien dengan awitan dini, pada umumnya dengan manifestasi sendi yang sulit untuk dibedakan dengan penyebab poliartritis inflamasi lainnya. Prinsip terpenting dari terapi AR adalah tercapainya target terapi yaitu remisi atau minimal *low disease activity*.<sup>4</sup> Kriteria klasifikasi AR tahun 2010 yang dikeluarkan oleh *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) masih menjadi panduan yang baik untuk riset maupun membantu klasifikasi dalam pelayanan, dengan nilai sensitivitas yang tinggi, untuk diagnosis AR sedini mungkin.<sup>12</sup> Selain itu juga terdapat beberapa upaya deteksi lebih dini dengan kriteria artritis maupun atralgia yang dicurigai akan berkembang menjadi AR.<sup>14,15</sup>



Data di Indonesia dari *The Indonesia RA National Registry* (data tahun 2019-2020 dari 16 senter seluruh Indonesia), menunjukkan angka remisi sebesar 24,5%.<sup>16</sup> Angka remisi AR yang rendah di Indonesia diakibatkan oleh banyak faktor seperti keterlambatan diagnosis AR, keterlambatan rujukan dari pusat pelayanan primer ke dokter spesialis, sehingga terjadi keterlambatan terapi DMARD. Serta keterbatasan akses terhadap DMARD terutama DMARD biologik (bDMARD). Data yang sama menunjukkan bahwa DMARD sintetik konvensional (csDMARD) yang paling banyak digunakan yaitu metotreksat (MTX) sebanyak 69,9% dengan rerata dosis MTX yaitu  $11,2 \pm 4,0$  mg per minggu dengan rentang dosis 2,5-25,0 mg per minggu dan durasi rerata MTX yaitu  $45,1 \pm 36,6$  bulan. Penggunaan bDMARD hanya 0,3% serta sebanyak 32% merupakan kombinasi DMARD.<sup>16</sup>

Pilihan terapi pada AR juga terus berkembang baik pada kelompok DMARD sintetik maupun biologik dengan berbagai hasil riset yang bisa menjadi bahan pertimbangan para klinisi dalam menentukan terapi terbaik untuk pasien AR dengan mempertimbangkan ketersediaan, efek samping dan respon terapi.<sup>17</sup>

Pada pasien AR yang memerlukan terapi bDMARD terutama anti TNF- $\alpha$  diketahui dapat meningkatkan infeksi tuberkulosis baru dan reaktivasi infeksi TB laten (ITBL) hingga 2-56 kali lipat lebih tinggi dibanding populasi yang tidak mendapatkan bDMARD. Risiko tersebut tampaknya menurun seiring waktu karena adanya penapisan berupa *tuberculin skin test* (TST) dan *interferon gamma release assay* (IGRA) yang dilakukan pada pasien yang akan memulai pengobatan dengan bDMARD. Selain itu, pemberian profilaksis TB pada penderita ITBL sebelum pemberian bDMARD terbukti dapat mengurangi kejadian reaktivasi TB. Pengobatan dengan agen immunosupresif juga telah dilaporkan meningkatkan kejadian reaktivasi hepatitis B kronis hingga 25%. Sehingga sangat disarankan agar pasien dengan infeksi hepatitis B aktif atau kronis diberikan pengobatan antiviral terlebih dahulu 1-2 minggu sebelum, selama dan setidaknya 6 bulan setelah penghentian pengobatan anti TNF  $\alpha$  untuk mengurangi risiko reaktivasi virus hepatitis.<sup>18</sup>

Pasien AR yang sering didapatkan pada usia produktif, membawa konsekuensi perlunya perhatian adanya pengaruh kehamilan, dan persalinan terhadap penyakit AR, maupun dampak obat-obatan terhadap pasien. Selain itu pada berbagai kondisi diperlukan juga vaksinasi termasuk dalam masa persiapan terapi bDMARD. Berbagai poin-poin penting yang belum dijelaskan dalam rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan AR 2014, dan dengan adanya berbagai perkembangan, hasil riset

dan rekomendasi berbagai organisasi internasional yang baru, maka perlu dilakukan revisi terhadap rekomendasi tersebut. Rekomendasi ini diharapkan dapat menjadi acuan diagnosis dan pengelolaan AR di Indonesia, dengan mempertimbangkan berbagai aspek seperti ketersediaan obat dan fasilitas penunjang, kondisi sosioekonomi dan budaya serta hasil berbagai riset yang dapat diaplikasikan untuk penduduk Indonesia.

# BAB II

## METODE

### Tim Penyusun dan Panelis

Tim penyusun rekomendasi dibentuk oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) untuk menyusun pertanyaan kunci, melakukan pencarian, seleksi dan telaah literatur, kemudian merumuskan pernyataan rekomendasi untuk diagnosis, terapi dan pemantauan AR. Tim panelis terdiri dari Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis Reumatologi dari berbagai cabang IRA dan institusi di Indonesia. Tim panelis memberikan pendapatnya secara mandiri tentang tingkat dan kekuatan rekomendasi yang telah dirumuskan oleh tim penyusun. Tidak terdapat perwakilan dari perusahaan farmasi yang menjadi anggota tim penyusun maupun tim panelis.

### Pertanyaan Kunci

Tim penyusun telah menetapkan pertanyaan kunci untuk penyusunan rekomendasi AR di Indonesia.

1. Bagaimana diagnosis AR?
2. Pemeriksaan laboratorium dan radiografi apakah yang diperlukan?
3. Bagaimana peran OAINS?
4. Bagaimana peran glukokortikoid?
5. Bagaimana peran DMARD sintetik?
6. Bagaimana peran DMARD biologik?
7. Apa vaksinasi yang diperbolehkan pada pasien AR?
8. Apa vaksinasi yang dianjurkan sebelum terapi DMARD
9. Bagaimana tatalaksana pada keadaan khusus (kehamilan, menyusui dll)?
10. Bagaimana pemantauan aktivitas penyakit dan komplikasi AR?
11. Kapan dilakukan rujukan pasien?

### Penyusunan Rekomendasi

Pencarian literatur dilakukan secara *online* dengan menggunakan *Google Scholar*, *Pubmed*, *Science Direct* dll dengan kata kunci: *rheumatoid arthritis*, *screening*,

*diagnosis, NSAID, steroid, glucocorticoid, laboratory test, education, treatment, synthetic DMARDs, biologic DMARDs, monitoring, complication, disease activity, referral, vaccination, pregnancy, lactation and prognosis.*

Literatur dibatasi hanya untuk yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris antara tahun 2000 – 2020. Tim penyusun merumuskan pernyataan rekomendasi berdasarkan pertanyaan kunci, selanjutnya tim penyusun menentukan *levels of evidence* dan *grades of recommendation* dengan merujuk pada ketentuan pada Tabel 2.1. *Levels of evidence* merupakan sistem hierarki klasifikasi bukti berdasarkan kualitas metodologi desain, validitas dan penerapannya pada perawatan pasien. Sedangkan *grades of recommendation* didasarkan pada *levels of evidence* dengan mempertimbangkan derajat bukti secara keseluruhan dan pertimbangan *judgement* dari pembuat rekomendasi. *Grades of recommendation* dikembangkan berdasarkan pertimbangan biaya, nilai, preferensi, kelayakan dan penilaian risiko-manfaat, serta bersamaan dengan penilaian kualitas bukti ilmiah yang tersedia.<sup>19</sup>

**Tabel 2.1 Level of Evidence dan Grades of Recommendation**

<i>Levels of evidence</i> (LOE)	<i>Grades of recommendation</i> (GOR)
I. Meta-analisis kualitas tinggi atau ulasan sistematik terhadap <i>Randomized Clinical Trial</i> (RCT) atau RCT individu dengan bias risiko rendah	A. Rekomendasi kuat: merujuk pada studi derajat I
II. Ulasan sistematik kualitas tinggi terhadap studi observasional (kasus kontrol/kohort) atau studi observasional individu	B. Rekomendasi sedang: merujuk pada studi derajat II atau esktrapolasi dari studi derajat I
III. Studi non analitik (laporan kasus atau kasus seri)	C. Rekomendasi lemah: merujuk pada studi derajat III atau ekstrapolasi studi derajat II
IV. Pendapat ahli	D. Rekomendasi konsensus: pendapat ahli berdasarkan kekuatan bukti yang terbatas

Setelah diskusi secara langsung, setiap rekomendasi yang disepakati oleh tim penyusun dilanjutkan penetapan *levels of evidence* dan *grades of recommendation*. Langkah terakhir adalah menentukan *level of agreement* (LOA) dari setiap rekomendasi oleh tim panelis yang telah ditunjuk oleh PB IRA. Tim panelis berjumlah 32 orang terdiri dari para dokter Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis

Reumatologi yang telah bekerja lebih dari 5 tahun. Anggota tim panelis diminta untuk memberikan nilai pada setiap rekomendasi dengan skala 0-10 dengan 0 yang berarti tidak ada kesepakatan sama sekali dan 10 merupakan kesepakatan penuh, disertai komentar jika memberikan nilai di bawah 8. Setiap rekomendasi dengan nilai di bawah 8 akan didiskusikan kembali oleh tim penyusun untuk merevisi rekomendasi yang akan dimintakan kembali penilaian LOA dari tim panelis.

## BAB III

### DIAGNOSIS

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
1	Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap dapat membantu menegakkan diagnosis AR	II	B	9,6
2	Kriteria klasifikasi AR menurut ACR/EULAR 2010 dapat digunakan untuk membantu penegakkan diagnosis AR	II	A	9,5

#### **Rekomendasi 1. Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap dapat membantu menegakkan diagnosis AR lebih dini**

AR adalah penyakit autoimun sistemik dengan inflamasi sistemik yang bersifat kronik dan progresif, dengan tampilan awal klasik berupa kekakuan, nyeri dan bengkak pada sendi. Onset terjadi secara perlahan dalam beberapa minggu hingga bulan.<sup>20</sup> Manifestasi klinis klasik artikular adalah poliartritis simetrik dengan durasi gejala lebih dari enam minggu terutama melibatkan sendi-sendi kecil pada tangan dan kaki yang terdiri dari *metacarpophalangeal* (MCP), *proximal interphalangeal* (PIP) dan *metatarsophalangeal* (MTP), diikuti oleh pergelangan tangan dan kaki, siku, bahu, lutut, namun dapat mengenai seluruh sendi. Keterlibatan *distal interphalangeal* (DIP) bukan merupakan ciri AR sehingga kejadiannya harus meningkatkan diagnosis banding lainnya seperti osteoartritis dan artritis posiaris.<sup>21</sup> Keluhan diikuti dengan kekakuan sendi pada pagi hari selama 1 jam atau lebih.<sup>22,23</sup>

Pada AR biasanya disertai gejala konstitusional berupa lemas, *low grade fever* (<38.5°C) dan penurunan berat badan.<sup>21,23</sup> Pada pemeriksaan sendi sering menunjukkan pembengkakan (atau sinovitis), nyeri tekan, teraba hangat dan gerakan sendi terbatas. Salah satu manuver pemeriksaan yang dapat dilakukan yaitu *squeeze test* yaitu dimana buku-buku jari tangan atau kaki ditekan melintasi sendi MCP atau MTP untuk menilai nyeri. Keterlibatan sendi besar dapat menyebabkan efusi sendi khususnya pada sendi lutut.<sup>17</sup>

Jika pasien AR tidak mendapatkan terapi yang adekuat maka dapat ditemukan adanya deformitas sendi. Deformitas yang sering ditemukan yaitu *swan neck* dan *boutonniere* pada jari pasien serta deviasi ulnar.<sup>12,13,22</sup> Inflamasi pada AR juga

dapat menyebabkan manifestasi ekstraartikular pada berbagai organ seperti mata, jantung dan pembuluh darah, paru-paru, hematologi, otot, mukokutan, saraf, ginjal dan kulit (tabel 3.1). Nodul reumatoid merupakan manifestasi ekstraartikular yang paling umum ditemukan dan terdapat pada 30% pasien. Nodul reumatoid adalah nodul subkutan di atas penonjolan tulang, permukaan ekstensor atau di regio jukstaartikular. Sindrom Sjogren, anemia penyakit konis dan manifestasi paru juga secara keseluruhan relatif sering ditemukan yaitu sekitar 6-10%.

**Tabel 3.1 Manifestasi Ekstraartikular pada AR<sup>22,24</sup>**

<b>Organ</b>	<b>Manifestasi Klinis</b>
<b>Mata</b>	Episkleritis, skleritis, konjungtivitis sika, blefaritis kronik dan ulkus perilibik,keratokonjungtivitis sika
<b>Jantung dan Pembuluh Darah</b>	Perikarditis, miokarditis, endokarditis, vaskulitis, dan gangguan konduksi jantung, penyakit jantung katup, infark miokard
<b>Paru-paru</b>	Pleuritik, penyakit paru interstisial, penyakit paru obstruktif, nodul reumatoid pada paru, pneumokoniosis (sindrom caplan), dilatasi bronkial, efusi pleura
<b>Hematologi</b>	Anemia (hemolitik autoimun, penyakit kronik), trombositopenia, trombositosis, neutropenia (jika disertai splenomegali disebut sindrom Felty), eosinofilia, <i>large granular lymphocyte (LGL) syndrome</i>
<b>Otot</b>	Miositis, ruptur tendon dan ligamen
<b>Mukokutan</b>	Nodul reumatoid Fenomena Raynaud Sindrom Sjogren sekunder Eritema palmar
<b>Neurologi</b>	Neuropati entrapmen, mononeuritis kompleks, subluksasi servikal
<b>Ginjal</b>	Glomerulonefritis, amiloidosis sekunder
<b>Kulit</b>	Vaskulitis (dapat muncul dalam berbagai kondisi yaitu) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteritis distal dengan <i>splinter hemorrhages</i>, infark lipatan kuku, dan gangren</li> <li>• Ulserasi kutan termasuk pioderma gangrenosum</li> <li>• Neuropati perifer</li> <li>• Purpura yang teraba</li> <li>• Arteritis yang melibatkan organ dalam mirip dengan poliarteritis nodosa</li> <li>• <i>Rheumatoid pachymeningitis</i> (jarang) terbatas pada dura dan piameter</li> </ul>

Manifestasi ekstraartikular dapat mengenai hingga 50% pasien AR dan umumnya menandakan prognosis yang buruk termasuk meningkatkan morbiditas dan mortalitas hingga lebih dari dua kali lipat dibandingkan pasien tanpa manifestasi ekstraartikular.<sup>22,24</sup> Saat ini belum terdapat prediktor yang dapat digunakan untuk memprediksi manifestasi ekstraartikular, namun manifestasi ini dikaitkan dengan riwayat merokok, penyakit sendi yang berat, penanda inflamasi dengan titer tinggi, RF (+), ANA (+), anti CCP (+) dan epitop terkait HLA (terutama homozigous sub tipe DRB1\*04).<sup>25</sup> AR merupakan salah satu penyakit yang >50% dari dokter nonreumatologis mampu mendiagnosis penyakit AR dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik. Dalam diagnosis AR, anamnesis diperkirakan memegang peranan penting sebesar 64% dan pemeriksaan fisik sebesar 71%.<sup>26</sup>

Diagnosis banding AR dapat meliputi penyakit artritis dan nonartritis. Berikut merupakan beberapa contoh diagnosis banding dari AR (tabel 3.2).

## **Rekomendasi 2. Kriteria klasifikasi AR menurut ACR/EULAR 2010 dapat digunakan untuk membantu penegakkan diagnosis AR**

Diagnosis AR dapat ditegakkan dengan bantuan kriteria klasifikasi. Kriteria klasifikasi ACR 1987 memiliki spesifisitas cukup tinggi yaitu 76%, namun sensitivitasnya rendah yaitu 80%. Poin-poin kriteria ini memerlukan adanya temuan yang spesifik untuk AR seperti pola distribusi klasik keterlibatan sendi dan adanya erosi secara radiologis, sehingga tidak dapat mengakomodir diagnosis kasus AR di fase dini (tabel 3.3). Pada tahun 2010 dikeluarkan kriteria klasifikasi yang baru yaitu kriteria ACR/EULAR 2010 yang memiliki spesifisitas lebih rendah yaitu 55% dengan sensitivitas yang jauh lebih tinggi yaitu 97%. Kriteria yang baru ini ditujukan untuk dapat membantu klasifikasi kasus AR pada fase awal/dini, sehingga menghindari terjadinya keterlambatan diagnosis.<sup>12,22,28</sup>



**Tabel 3.2 Diagnosis Banding AR<sup>20,22</sup>**

<b>Diagnosis Banding</b>	<b>Faktor yang membedakan</b>
<b>Adult onset Still's disease</b>	Demam (T>39C lebih dari 1 minggu), leukositosis (>10.000/mm <sup>3</sup> dengan PMN >80%), ruam kulit, artralgia, nyeri tenggorokan, limfadenopati, splenomegali, disfungsi hati dan peningkatan ferritin serum
<b>Lupus Eritematosus Sistemik</b>	Tidak ada erosi sendi, ANA/anti-dsDNA (+), berhubungan dengan kelainan organ viseral terutama ginjal
<b>Spondiloarthritis</b>	Dominan pada pria, sendi besar lebih sering ditemui daripada sendi kecil, RF/ACPA (-), uveitis, psoriasis, <i>inflammatory bowel disease</i> (IBD)
<b>Vaskulitis</b>	Poliarthritis seronegatif dengan gejala sistemik, terdapat <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibodies</i>
<b>Reumatik polimialgia</b>	Keterlibatan lengan dan panggul, berasosiasi dengan artritis sel giant
<b>Sarkoidosis</b>	Bentuk akut ditandai dengan eritema nodosum dan adenopati hilar (sindrom Lofgren), keterlibatan sendi besar dengan predileksi pergelangan kaki, RF (-), ACPA (-), nonerosif, patologi menunjukkan granuloma noncaseating
<b>Sindrom Sjorgen</b>	Keratokonjungtivitis sika, xerostomia, pembesaran kelenjar ludah, ANA (+), RF (+), ACPA (-)
<b>Fibromialgia</b>	Mialgia tanpa artritis inflamasi, RF (-), ACPA (-), LED dan CRP normal
<b>Endokarditis</b>	Merujuk pada kriteria Duke
<b>Demam Reumatik</b>	Merujuk pada kriteria Jones
<b>Hepatitis B dan C</b>	Nonerosif, RF (+), ACPA (-), HBV/HCV (+), <i>cryoglobulin</i>
<b>Infeksi Virus Chikungunya (CHIKV)</b>	Riwayat demam akut yang tinggi, konjungtivitis dan eksantema <sup>27</sup>
<b>Human Immunodeficiency virus</b>	Nyeri sendi akut yang singkat karena viremia (oligoartikular) disertai demam
<b>Parvovirus B19</b>	Nonerosif, seronegative, parvovirus IgM (+), <i>self limited disease</i>
<b>Artropati Kristal</b>	Ditemukan kristal monosodium urat atau <i>Calcium Pyrophosphate Dihydrate</i> (CPPD)
<b>Keganasan</b>	Dapat ditemukan RF (+), ACPA (-)
<b>Hipertrofik osteoartropati</b>	Berhubungan dengan penyakit paru kronik (fibrosis kistik) dan keganasan

**Tabel 3.3 Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR 1987<sup>29</sup>**

No	Gejala dan Tanda	Definisi
1.	Kaku pagi hari ( <i>morning stiffness</i> )	Kaku pada sendi dan sekitarnya di pagi hari, yang berlangsung dalam waktu minimal 1 jam sebelum perbaikan maksimal
2.	Artritis pada 3 sendi atau lebih	Minimal 3 area sendi mengalami pembengkakan jaringan lunak atau efusi sendi (bukan hanya penulangan saja) yang diamati oleh dokter secara simultan. Keempat belas sendi yang mungkin terkena adalah sendi PIP, sendi MCP, pergelangan tangan, siku, pergelangan kaki dan sendi MTP kiri dan kanan
3.	Artritis pada sendi tangan	Minimal 1 area sendi mengalami pembengkakan, pada pergelangan tangan, MCP atau interfalang proksimal
4.	Artritis simetrik	Keterlibatan sendi secara bersamaan di area yang sama pada kedua sisi tubuh (artritis bilateral pada sendi interfalang proksimal, MCP atau MTP dapat diterima tanpa simetris absolut)
5.	Nodul reumatoid	Nodul subkutan di atas penonjolan tulang, permukaan ekstensor atau di regio jukstaartikular yang diamati oleh dokter
6.	Faktor reumatoid positif	Faktor reumatoid yang abnormal dengan metode pemeriksaan apapun yang menunjukkan hasil positif <5% subjek kontrol normal
7.	Perubahan gambaran radiologis	Khas pada AR yaitu perubahan radiologi pada tangan bagian posteroanterior dan pergelangan tangan, yang mencakup erosi atau dekalsifikasi tulang pada sendi yang terlibat (perubahan akibat osteoartritis tidak termasuk)

**Catatan:**

1. Diperlukan empat dari tujuh kriteria untuk mengklasifikasikan pasien sebagai AR
2. Pasien dengan dua atau lebih diagnosis klinis tidak di eksklusikan
3. Kriteria 1 sampai dengan 4, telah bermanifestasi minimal 6 minggu.
4. Kriteria 2 sampai dengan 5 harus diamati oleh dokter.

Penjelasan tentang kriteria klasifikasi AR menurut ACR/EULAR 2010 (Tabel 3.4), pada pasien dengan skor kurang dari 6 dan tidak diklasifikasikan sebagai AR, kondisinya dapat dinilai kembali dan mungkin kriterianya dapat terpenuhi seiring berjalannya waktu. Sendi yang terlibat didefinisikan sebagai pembengkakan sendi atau nyeri tekan pada pemeriksaan, yang dapat di konfirmasi dengan adanya sinovitis secara pencitraan. Sendi besar termasuk bahu, siku, pangkal paha, lutut dan pergelangan kaki. Sendi kecil merujuk pada *metacarpophalangeal (MCP)*, *proximal interphalangeal (PIP)*, jari kedua hingga lima *metatarsophalangeal (MTP)*, pergelangan tangan dan sendi interfalang ibu jari. *Distal interphalangeal*, *sendi carpometacarpal pertama* dan *sendi metatarsophalangeal pertama* di eksklusikan dari

kriteria penilaian karena keterlibatan sendi tersebut dalam osteoarthritis. Hasil laboratorium negatif adalah nilai yang kurang atau sama dengan batas atas ambang batas normal; positif rendah adalah nilai yang lebih tinggi dari batas atas normal tapi sama atau kurang dari 3 kali nilai tersebut; positif tinggi adalah nilai yang lebih tinggi dari 3 kali batas atas. Jika RF hanya diketahui positif atau negatif, maka hasil positif harus dianggap sebagai positif rendah. Lamanya sakit adalah keluhan pasien tentang lamanya keluhan atau tanda sinovitis (nyeri, bengkak atau nyeri pada palpasi).<sup>12</sup>

**Tabel 3.4 Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010<sup>12</sup>**

KRITERIA	Skor
Jumlah sendi yang terlibat	
▪ 1 sendi besar	0
▪ 2 - 10 sendi besar	1
▪ 1 - 3 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	2
▪ 4 - 10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	3
▪ >10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
Hasil pemeriksaan serologis	
▪ RF negatif dan ACPA negatif	0
▪ RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
▪ RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan fase akut	
▪ CRP normal dan LED normal	0
▪ CRP abnormal atau LED abnormal	1
Durasi gejala	
▪ < 6 minggu	0
▪ ≥ 6 minggu	1

**Keterangan:** RF = *rheumatoid factor*; ACPA = *Anti-Citrullinated Peptide Antibody*; CRP= C-reactive protein; LED = laju endap darah.

**Catatan:**

1. Kriteria ini ditujukan untuk klasifikasi pasien yang baru
2. Kriteria ini digunakan pada kasus dengan minimal satu sendi yang terbukti adanya sinovitis
3. Kriteria ini digunakan untuk artritis yang tidak disebabkan penyakit lain
4. Diperlukan minimal total skor 6 dari maksimal 10 untuk klasifikasi AR<sup>12</sup>

## BAB IV

### PEMERIKSAAN PENUNJANG

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
3.	Pasien dengan kecurigaan AR perlu dilakukan pemeriksaan RF dan atau ACPA	II	B	9,5
4.	Sebelum memberikan csDMARD diperlukan pemeriksaan laboratorium awal darah perifer lengkap, LED, CRP, fungsi hati dan ginjal, skrining hepatitis B dan C serta Rontgen thoraks.	II	B	9,2
5.	Sebelum memberikan bDMARD atau tsDMARD diperlukan pemeriksaan tambahan IGRA dan <i>tuberculin test</i> untuk penapisan TB laten dan juga pemeriksaan HIV untuk mereka yang memiliki risiko tinggi	II	B	9,5
6.	Untuk menilai komplikasi penyakit diperlukan pemeriksaan tambahan yaitu Rontgen sendi, USG muskuloskeletal, BMD serta pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain sesuai indikasi.	II	B	9,2
7.	Untuk menilai efek samping pengobatan diperlukan pemeriksaan darah rutin, fungsi hati dan ginjal serta pemeriksaan lain sesuai indikasi	II	B	9,6

#### **Rekomendasi 3. Pasien dengan kecurigaan AR perlu dilakukan pemeriksaan RF dan atau ACPA**

Faktor Reumatoid (RF) adalah antibodi yang mengikat bagian Fc dari immunoglobulin G, dan ditemukan pada 75-85% pasien AR. Perlu diperhatikan bahwa RF dapat muncul pada beberapa kondisi selain AR yaitu: penyakit reumatik lain, infeksi, keganasan dan individu normal dengan kadar yang berbeda-beda. Peran RF dalam kondisi normal yaitu untuk meningkatkan eliminasi kompleks imun oleh makrofag dan membantu fiksasi atau aktivasi komplemen dengan mengikat kompleks imun IgG. RF yang berafinitas lebih tinggi dalam cairan sinovial penderita AR diyakini menggunakan fungsi tersebut secara patologis yaitu dapat mempotensiasi autoantibodi lainnya seperti *Anti-Citrullinated Protein Antibody* (ACPA) dan pada beberapa penelitian, telah menunjukkan bahwa kompleks imun yang diisolasi pada AR, dapat menginduksi TNF- $\alpha$  atau sitokin lain dari sel mononuklear darah perifer melalui keterlibatan reseptor Fcg IIa.<sup>30,31</sup> RF akan ditemukan pada pasien AR 6 bulan pertama dan meningkat sebanyak 85% pada pasien AR dengan gejala 2

tahun.<sup>20</sup> Sensitivitas RF yaitu 69% dan spesifisitas 85%.<sup>17</sup> Pada pasien dengan nyeri muskuloskeletal difus tanpa pembengkakan sendi, *predictive value* tes ini hanya sekitar 16%. Sedangkan pada pasien dengan bengkak sendi poliartikular simetris, *predictive value* RF akan meningkat menjadi 80%.<sup>30</sup> Nilai standar RF bervariasi bergantung pada metodologi yang digunakan pada laboratorium lokal, *cutoff* yang umum digunakan yaitu lebih besar dari 45 IU/mL dengan pemeriksaan *enzyme-linked immunoabsorbant assay* (ELISA) atau *laser nephelometry*, atau lebih besar dari titer 1:80 dengan fiksasi latek.<sup>20</sup>

ACPA adalah antibodi yang bersifat reaktif terhadap peptide dan protein yang mengandung sitrulin, suatu bentuk modifikasi dari asam amino arginin. ACPA lebih spesifik pada AR dengan nilai spesifisitas 97%, sensitivitas 67%, serta 61% *negative predictive value* dan 100% *positive predictive value*. Lebih dari 35% pasien negatif RF namun memiliki hasil positif pada ACPA. Studi telah menemukan bahwa pengujian antibodi ACPA dan RF memiliki nilai diagnostik yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan RF saja pada pasien artritis awal. Kombinasi kedua tes tersebut memiliki nilai spesifisitas dan nilai prediksi positif. ACPA memiliki peran dalam mendiagnosis AR dan keparahan penyakit/prognosis.<sup>17,32</sup> Nilai *cutoff* ACPA juga bervariasi bergantung pada uji yang digunakan, namun nilai standar yang biasa digunakan yaitu lebih besar atau sama dengan 80 IU/mL.<sup>20</sup>

#### **Rekomendasi 4. Sebelum memberikan csDMARD diperlukan pemeriksaan laboratorium awal darah perifer lengkap, LED, CRP, fungsi hati dan ginjal, skrining hepatitis B dan C serta Rontgen thorax.**

Sebelum memulai terapi dengan DMARD sintetik konvensional (csDMARD) diperlukan pemeriksaan penapisan untuk meminimalkan risiko efek samping obat. Pemeriksaan laboratorium dasar meliputi pemeriksaan Darah Perifer Lengkap (DPL). Neutropenia merupakan efek buruk yang umum terjadi pada pasien yang menerima pengobatan DMARD dengan komplikasi utama adalah infeksi karena bakteri dan/atau jamur. Penurunan *absolute neutrophil count* (ANC) ringan hingga sedang sering dikaitkan dengan terapi DMARD. Trombositopenia juga dapat ditemukan pada pasien dengan terapi DMARD.<sup>33</sup> Pada kasus yang jarang, bisa ditemukan leukopenia dan trombositopenia yang disebabkan oleh sindrom Felty (splenomegali dan neutropenia terkait dengan kondisi AR yang berat) atau karena penggunaan obat-obatan.<sup>20</sup> Biomarker inflamasi yang rutin digunakan pada praktik klinis yaitu *C-Reactive Protein* (CRP) dan Laju Endap Darah (LED). CRP dan LED

meningkat pada pasien AR yang aktif. CRP dan LED juga dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dan evaluasi pengobatan. Jika ditemukan CRP dan LED dengan kadar yang tinggi pada awal penyakit menandakan penyakit yang agresif dan memiliki prognosis lebih buruk<sup>20,23</sup>

Pemeriksaan fungsi hati (SGOT/SGPT), fungsi ginjal, skrining hepatitis B dan C diperlukan juga sebelum memulai terapi csDMARD. Tes fungsi hati yang abnormal biasanya menandakan adanya proses penyakit pada hati sehingga penggunaan obat yang di ekskresi oleh hati harus dibatasi seperti metotreksat (MTX), sulfasalazin dan leflunomid.<sup>33</sup> Begitu pula dengan gangguan ginjal harus diperhatikan sebelum pemberian csDMARD.<sup>23</sup> Kejadian infeksi hepatitis B dan C juga meningkat pada pasien AR karena berhubungan dengan penggunaan obat-obatan imunomodulator. Penelitian di Taiwan melaporkan prevalensi Hepatitis B pada pasien AR yaitu 69,9 kasus per 1000 dan insidensinya 17,1 kasus per 1000 dibanding pasien non AR.<sup>34</sup> Menurut ACR diperlukan pemeriksaan untuk skrining hepatitis B dan C pada pasien dengan faktor risiko sebelum memulai terapi metotreksat dan leflunomid. Namun, karena sekitar 10% pasien yang terinfeksi HCV tidak memiliki faktor risiko yang diketahui, maka pemeriksaan skrining HCV pada semua pasien dilakukan.<sup>35</sup> Pada pasien dengan infeksi hepatitis B aktif atau kronis dianjurkan diberikan pengobatan antiviral terlebih dahulu 1-2 minggu sebelum, selama dan setidaknya 6 bulan setelah penghentian pengobatan anti TNF- $\alpha$  untuk mengurangi risiko reaktivasi virus hepatitis.<sup>18</sup> Rontgen thoraks diperlukan untuk penapisan infeksi paru aktif termasuk TB yang merupakan kontraindikasi terapi MTX dan leflunomid.<sup>36</sup>

### **Rekomendasi 5. Sebelum memberikan bDMARD atau tsDMARD diperlukan pemeriksaan tambahan IGRA dan *tuberculin test* untuk skrining TB juga pemeriksaan HIV untuk mereka yang memiliki risiko tinggi**

Sebelum memulai terapi dengan DMARD biologik (bDMARD) atau DMARD sintetik *targeted* (tsDMARD) diperlukan pemeriksaan penapisan seperti sebelum memulai terapi csDMARD, ditambah beberapa pemeriksaan tambahan.<sup>15</sup> Pemeriksaan tambahan tersebut adalah penapisan tuberkulosis (TB) yang terdiri dari *tuberculin skin test* (TST) dan *interferon-gamma release assays* (IGRA) terutama pada pemberian terapi anti TNF- $\alpha$ .<sup>33,37</sup> Terdapat kekurangan data tentang keamanan bDMARD dan tsDMARD untuk AR pada orang dengan HIV, namun pemeriksaan HIV dianjurkan untuk mereka yang memiliki risiko tinggi sebelum memulai bDMARD atau tsDMARD.<sup>38</sup>

**Rekomendasi 6. Untuk menilai komplikasi penyakit diperlukan pemeriksaan tambahan yaitu Rontgen sendi, USG muskuloskeletal, BMD serta pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain sesuai indikasi.**

Pemeriksaan radiologi sangat membantu dalam diagnosis, menilai komplikasi penyakit dan evaluasi pengobatan AR. Penilaian awal radiologi diperlukan sebagai dasar untuk menilai progresifitas penyakit. Pemeriksaan ini terdiri dari Rontgen sendi dan *ultrasonography* (USG) muskuloskeletal. Pemeriksaan Rontgen sendi direkomendasikan pada tangan dan kaki, walaupun gejala hanya terjadi pada kaki/tangan. Perubahan paling awal pada radiologi yaitu osteopenia periartikular, namun tidak spesifik dan tidak terlihat pada awal perjalanan penyakit. Perubahan AR yang lebih khas yaitu erosi jukstaartikular dan penyempitan celah sendi simetris. Perubahan ini dapat terlihat pada 6-12 bulan pertama perjalanan penyakit dan dapat meningkat apabila aktivitas penyakit tidak terkendali.<sup>17,20</sup> Perbedaan tampilan radiologi pada AR awal dan lanjut dapat dilihat pada tabel 4.1

**Tabel 4.1. Perbedaan Perubahan Radiologi pada AR Awal dan Lanjutan<sup>39</sup>**

Perubahan radiologi	AR awal	AR lanjut
Perubahan jaringan lunak	Pembengkakan simetris di sekitar PIP dan pergelangan tangan	Atrofi
Mineralisasi	Osteoporosis jukstartikular	Osteoporosis difus
Subluksasi	Tidak ada	MCP (falang proksimal subluksasi ulnar dan palmar)
Penyempitan celah sendi	Tidak ada	Terdapat di PIP, MCP dan tulang karpal
Erosi	Ringan, terkadang agresif	Luas, agresif
Distribusi sendi	PIP, MCP dan carpal	PIP, MCP dan carpal

Penelitian telah menunjukkan adanya korelasi antara kerusakan sendi yang terlihat pada Rontgen sendi dan disabilitas pada AR. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan adanya perubahan radiologi berkaitan dengan prognosis yang buruk. Beberapa faktor yang dikaitkan dengan perubahan radiologi yang semakin buruk yaitu durasi penyakit yang lama, pasien tanpa pengobatan, merokok, autoantibodi dengan titer tinggi, manifestasi ekstraartikular serta perubahan radiologi awal pada tangan dan pergelangan tangan.<sup>39,40</sup>

Beberapa metode telah dikembangkan untuk menilai perubahan pada radiologi untuk melihat progresi AR. Metode tersebut dirancang untuk mengukur perubahan yang terlihat secara radiologi terutama erosi sendi dan kehilangan tulang rawan. Klasifikasi Larsen adalah jenis penilaian yang sering digunakan dalam studi AR yang diukur dengan Rontgen sendi. Skor Larsen menerapkan nilai dari 0 hingga 5.<sup>41</sup>

**Tabel 4.2. Derajat radiologi berdasarkan Rontgen sendi pada AR berdasarkan klasifikasi Larsen<sup>41</sup>**

Skor Larsen	Perubahan Radiologi
0	Sendi normal, tidak ada perubahan
1	Osteoporosis dan pembengkakan
2	Penyempitan celah sendi dan erosi
3	Erosi yang signifikan dan destruksi sedang
4	Kehilangan celah sendi dan destruksi berat
5	Mutilasi dan ankilosis

Pemeriksaan USG muskuloskeletal berguna untuk mengidentifikasi sinovitis subklinis, baik untuk diagnosis dan evaluasi aktivitas penyakit. *Grey-scale ultrasonography* dengan doppler diketahui lebih sensitif dalam mendeteksi tanda inflamasi dan destruksi sendi dibanding pemeriksaan Rontgen sendi. USG dapat mendeteksi erosi pada sendi kecil di tahap awal penyakit, dan seringkali sebelum erosi terlihat pada Rontgen sendi. Penemuan yang lain adalah temuan gambaran tenosinovitis di berbagai area atau keterlibatan sistem saraf, seperti pada sindrom tunnel karpal.<sup>41</sup>

Pemeriksaan MRI dapat berguna untuk menunjukkan patologi pada tulang. MRI memiliki kemampuan lebih untuk memvisualisasikan keterlibatan sinovial atau jaringan lunak dan defek tulang rawan. Penelitian telah menunjukkan keunggulan MRI dalam mendeteksi secara dini erosi tulang dibandingkan Rontgen sendi. MRI juga dapat mendeteksi edema sumsum tulang, hipertrofi sinovial dan pembentukan pannus sebelum timbulnya erosi tulang sehingga menjadikannya lebih sensitif. MRI dengan kontras gadolinium intravena lebih baik dibandingkan dengan MRI non kontras karena nilainya lebih baik dalam mendeteksi synovitis. Namun penggunaan rutin MRI tidak dianjurkan pada praktik klinik sehari-hari karena tingginya biaya dan ketersediaan MRI yang terbatas..<sup>17,24</sup>



Penyakit komorbid yang sering ditemukan pada pasien AR yaitu kardiovaskular, infeksi, keganasan, osteoporosis dll baik akibat terapi seperti glukokortikoid ataupun akibat AR sendiri. Beberapa komorbid yang perlu diamati adalah efek samping penggunaan glukokortikoid, faktor risiko seperti merokok dan inflamasi kronis pada AR yang dapat mempengaruhi komorbiditas.<sup>42,43</sup> Penelitian di Korea didapatkan pasien AR lebih berisiko memiliki komorbid seperti hipertensi, dislipidemia, *myocardial infarction* (MI) atau angina.<sup>44</sup> Inflamasi kronik memiliki kontribusi pada peningkatan penyakit kardiovaskular, dan risiko meningkat apabila dua dari tiga kriteria berikut ini terpenuhi: 1) durasi penyakit lebih dari 10 tahun, 2) RF dan ACPA (+), 3) terdapat manifestasi ekstraartikular.<sup>45</sup> Pada penyakit kardiovaskular, perlu di monitor tekanan darah, kadar glukosa darah, *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), kolesterol dan serum kreatinin.

Diperlukan evaluasi terhadap osteoporosis pada pasien AR karena memiliki risiko lebih besar mengalami osteoporosis karena penggunaan terapi glukokortikoid dan terapi lain yang mempengaruhi massa tulang. Pada kondisi AR tertentu dapat dilakukan pemeriksaan *bone mineral density* (BMD) dan pemeriksaan kadar vitamin D. Keganasan juga dapat meningkat pada pasien AR. Keganasan yang dapat muncul yaitu kanker prostat (pemeriksaan PSA) dan kanker payudara (mamografi). Pada pasien yang memiliki risiko tinggi kanker kolon yaitu pasien dengan *inflammatory bowel disease* atau setidaknya dua kerabat tingkat pertama menderita kanker kolon atau rektal atau setidaknya satu kerabat tingkat pertama dengan polyposis adenomatosa dan sindrom Lynch, direkomendasikan memeriksa kolonoskopi. Pasien dengan kanker kulit, harus dirujuk ke dermatologis untuk pemeriksaan lebih lanjut dan untuk skrining kanker paru, pasien direkomendasikan untuk pemeriksaan rontgen thoraks saat terdeteksi AR.<sup>42</sup>

### **Rekomendasi 7. Untuk menilai efek samping pengobatan diperlukan pemeriksaan darah rutin, fungsi hati dan ginjal serta pemeriksaan lain sesuai indikasi**

Sejak awal pemberian terapi, pasien perlu dilakukan evaluasi efek samping obat yang akan dijelaskan lebih lanjut pada tabel 5.1 dan 5.2

## BAB V

### PENGELOLAAN

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LOA
8.	Tujuan pengelolaan AR adalah untuk mengontrol aktivitas penyakit mencapai remisi atau <i>low disease activity</i> (LDA).	II	A	9,7
9.	Pengelolaan AR meliputi edukasi, terapi medikamentosa dan latihan/program rehabilitasi.	II	A	9,7
10.	Pemilihan modalitas dan jenis obat dalam pengobatan AR harus didasarkan pada keputusan bersama antara pasien dengan dokter.	II	A	9,7
11.	Edukasi kepada pasien meliputi penyakit, rencana pemeriksaan, rencana terapi, manfaat dan risiko terapi, komplikasi dan prognosis.	II	A	9,6
12.	csDMARD harus segera diberikan setelah diagnosis AR ditegakkan dengan pilihan utama metotreksat, kecuali bila terdapat kontraindikasi atau intoleransi, dapat dipilih leflunomid, sulfasalazin, klorokuin, hidroksiklorokuin, siklosporin, azatioprin	I-III	A	9,7
13.	Pilihan terapi DMARD didasarkan pada aktivitas penyakit, keamanan obat dan faktor pasien lainnya seperti penyakit komorbid dan kerusakan struktural yang progresif.	II	B	9,6
14.	Sebelum terapi DMARD dapat dimulai, diberikan OAINS atau glukokortikoid dosis rendah, segera dosis diturunkan atau dihentikan bila DMARD sudah efektif.	II	B	9,6
15.	Apabila target tidak tercapai dalam waktu 3-6 bulan dengan csDMARD pertama, maka csDMARD kedua dapat ditambahkan sebagai terapi kombinasi; atau bDMARD dapat mulai diberikan sebagai terapi kombinasi atau pengganti csDMARD terutama pada pasien dengan *faktor prognosis buruk	I	A	9,5
16.	bDMARD lain atau tsDMARD diberikan untuk mengganti bDMARD pertama bila target tidak tercapai dalam 3-6 bulan	II	B	9,2
17.	Pada pasien AR dengan remisi berkelanjutan selama 12 bulan, dipertimbangkan untuk menurunkan atau menghentikan bDMARD atau tsDMARD terutama pada mereka yang mendapatkan kombinasi dengan csDMARD	II	B	9,2

No	Rekomendasi	LoE	GoR	LOA
18.	Pada pasien yang mencapai remisi berkelanjutan dengan csDMARD, dapat dipertimbangkan untuk diturunkan dosisnya secara perlahan	III	C	9,5
19.	Fisioterapi dan latihan fisik dilakukan secara bertahap dan teratur untuk meningkatkan kekuatan otot dan ROM sendi.	II	A	9,5

\*Faktor prognosis buruk: aktivitas penyakit sedang atau tinggi yang persisten meskipun dengan terapi csDMARD menurut pengukuran gabungan termasuk jumlah sendi; tingginya level fase akut reaktan; banyaknya jumlah sendi yang bengkak; ditemukannya RF dan/atau ACPA terutama dengan kadar yang tinggi; munculnya erosi pada gejala awal dan kegagalan dua atau lebih csDMARD

### **Rekomendasi 8. Tujuan pengelolaan AR adalah untuk mengontrol aktivitas penyakit mencapai remisi atau *low disease activity* (LDA).**

Tujuan utama pengelolaan AR adalah untuk mengontrol aktivitas penyakit mencapai remisi yang ditandai dengan tidak adanya gejala dan tanda aktivitas inflamasi yang bermakna. Pada pasien dengan penyakit yang sudah lama, dengan mempertimbangkan adanya kerusakan sendi dan riwayat kegagalan terapi sebelumnya, maka target remisi menjadi kurang realistis, sehingga *low disease activity* (LDA) dapat menjadi target terapi alternatif.<sup>46</sup>

### **Rekomendasi 9. Pengelolaan AR meliputi edukasi, terapi medikamentosa dan latihan/program rehabilitasi.**

Pengelolaan AR memerlukan pendekatan holistik dengan pilar pengobatan AR yang meliputi 3 aspek penting, yaitu: 1. Edukasi; 2. Terapi medikamentosa meliputi obat anti inflamasi non-steroid (OAINS), kortikosteroid, DMARD sintetik konvensional (csDMARD) dan sintetik *targeted* (tsDMARD), serta DMARD biologik (bDMARD); 3. Latihan/program rehabilitasi.

### **Rekomendasi 10. Pemilihan modalitas dan jenis obat dalam pengobatan AR harus didasarkan pada keputusan bersama antara pasien dengan dokter.**

Pasien tidak hanya harus mengetahui tentang pilihan terapi AR dan alasan rekomendasi terapi tertentu mengenai keuntungan dan risikonya, tetapi pasien juga harus berperan dalam pengambilan keputusan terapi tersebut.<sup>46</sup> Terapi AR

merupakan keputusan bersama antara pasien dan dokter, selain itu juga dapat melibatkan tenaga kesehatan profesional lainnya seperti perawat, dalam satu tim terapi AR.<sup>47</sup>

### **Rekomendasi 11. Edukasi kepada pasien meliputi penyakit, rencana pemeriksaan, rencana terapi, manfaat dan risiko terapi, komplikasi dan prognosis.**

Edukasi pasien harus diberikan kepada setiap pasien dengan artritis inflamatif sebagai satu kesatuan terapi standar untuk meningkatkan partisipasi pasien dalam tatalaksana penyakit dan promosi kesehatan. Konten dan pemberian edukasi secara personal disesuaikan dengan kebutuhan pasien. Edukasi pasien dapat meliputi sesi individu maupun kelompok, melalui tatap muka maupun secara interaksi *online* dengan media telepon, tertulis atau materi multimedia.<sup>48</sup> Edukasi meliputi penjelasan mengenai penyakit AR, bagaimana perjalanan penyakitnya, kondisi pasien saat ini dan bila perlu penjelasan tentang prognosis penyakitnya. Selain itu, pasien juga diberikan penjelasan mengenai rencana pengobatan, efek samping pengobatan, keuntungan pengobatan dengan modalitas lain dan edukasi berhenti merokok dan minum alkohol. Kerjasama antara dokter dan pasien sangat penting untuk meningkatkan kepatuhan berobat dan akan meningkatkan hasil pengobatan.<sup>49</sup> Penelitian pada 100 orang pasien AR selama 6 bulan menunjukkan bahwa edukasi pasien memberikan perbaikan yang bermakna dalam hal sikap, nyeri dan disabilitas pada pasien.<sup>50</sup>

### **Rekomendasi 12. csDMARD harus segera diberikan setelah diagnosis AR ditegakkan dengan pilihan utama metotreksat, kecuali bila terdapat kontraindikasi atau intoleransi, dapat dipilih leflunomid, sulfasalazin, klorokuin, hidrosiklorokuin, siklosporin, azatioprin**

Diagnosis dan terapi dini merupakan langkah yang paling penting untuk mengendalikan progresifitas penyakit yang optimal dan mempengaruhi prognosis AR. Hasil terapi yang baik dalam 6 bulan pertama dari onset penyakit, dapat menjadi prediksi untuk respon terapi selama 5 tahun selanjutnya, dengan strategi terapi apapun yang dipakai untuk mencapai respon yang baik.<sup>51</sup>

Terapi DMARD harus segera dimulai segera setelah diagnosis AR ditegakkan. DMARD memiliki potensi untuk mengurangi inflamasi, mengurangi tanda dan

gejala sendi, menghentikan kerusakan sendi lebih lanjut serta mempertahankan integritas dan fungsi sendi sehingga dapat menurunkan biaya perawatan, meningkatkan produktivitas dan kualitas hidup pasien. Jenis DMARD yang paling banyak digunakan di awal terapi adalah DMARD sintetik konvensional (csDMARD) yang terdiri dari metotreksat (MTX), leflunomid (LEF), sulfasalazin (SSZ), klorokuin, hydroxychloroquine (HCQ). Jenis csDMARD lainnya namun jarang digunakan pada pengobatan AR yaitu siklosporin dan azatioprin.<sup>52,53</sup>

Terapi csDMARD yang dianjurkan sebagai pilihan pertama adalah MTX sebagai *anchor drug* yang digunakan pada AR baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi karena rasio efikasi/toksitas yang baik. MTX adalah antagonis asam folat yang menghambat enzim dihidrofolat reduktase, yang memiliki efek antiinflamasi multiple terkait dengan kemampuannya menstimulasi pelepasan adenosine yang selanjutnya menekan fungsi inflamasi dari neutrofil, makrofag dan limfosit. Penggunaan MTX dapat diberikan jangka panjang karena toksitas yang rendah dan terbukti efikasinya dalam mengurangi progresi kerusakan secara radiologis. Selama terapi MTX dibutuhkan suplementasi asam folat dengan dosis 5 mg/minggu dan direkomendasikan 24-48 jam setelah penggunaan MTX.<sup>52,54</sup> Dosis MTX disesuaikan setiap 2-4 minggu hingga tercapai target terapi.

Apabila terdapat kontraindikasi atau intoleran terhadap metotreksat dapat dimulai dengan DMARD sintetik konvensional lainnya seperti leflunomid, sulfasalazin, klorokuin, hidroksiklorokuin, siklosporin dan azatioprin. Leflunomid merupakan imunomodulator yang memiliki efek untuk mengurangi aktivasi limfosit T. Selain itu, mekanisme kerja leflunomid yaitu untuk menghambat enzim *dihydroorotate dehydrogenase* (DHODH) sehingga menghambat sintesis pirimidin dan menghambat tirosin kinase yang berperan dalam transduksi sinyal pada sel. Jenis csDMARD lainnya yaitu sulfasalazin, dengan mekanisme kerja yang belum diketahui secara pasti namun secara *in vitro* diketahui dapat menghambat efek proinflamasi dari kaskade asam arakidonat dan menghambat kemotaksis neutrofil, migrasi dan produksi enzim proteolitik. Selain itu, sulfasalazin dapat menghambat proliferasi sel T, menghambat aktivasi sel *natural killer* (sel NK) dan menghambat aktivasi sel B sehingga dapat menurunkan sintesis imunoglobulin dan produksi RF. Penelitian *double blind* yang membandingkan efikasi sulfasalazin 2 gram/hari dengan HCQ 400 mg/hari pada 60 orang pasien AR selama 48 minggu menunjukkan bahwa respon sulfasalazin yang lebih awal dibandingkan dengan HCQ namun tidak berbeda secara

bermakna dalam variabel aktivitas penyakit.<sup>55</sup> HCQ dosis 200 mg/hari dan 400 mg/hari selama 1 tahun efektif menurunkan aktivitas penyakit secara klinis dan laboratoris pada 54 pasien AR dengan aktivitas penyakit sedang, dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua dosis tersebut.<sup>56</sup> Obat anti malaria memiliki efek imunomodulasi dan anti inflamasi, selain dapat menghambat *toll-like receptor* (TLR 9) intraselular dan berbagai sitokin proinflamasi.<sup>52,54</sup> Siklosporin bekerja untuk menghambat produksi sitokin yang terlibat dalam regulasi aktivasi sel T. Secara khusus, siklosporin berfungsi untuk menghambat transkripsi interleukin (IL)-2.<sup>57</sup> Sedangkan untuk mekanisme kerja azatioprin yaitu sebagai analog purin yang diubah menjadi metabolit aktifnya yaitu *mercaptopurine* (6-MP) dan *thioguanine* (6-TGN) dengan aksi enzim *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase* (HPRT) dan *thiopurine methyltransferase* (TPMT) yang kemudian menghambat sintesis purin.<sup>58</sup> Pilihan csDMARD selengkapnya dapat dilihat pada tabel 5.1.

### **Rekomendasi 13. Pilihan terapi DMARD didasarkan pada aktivitas penyakit, keamanan obat dan faktor pasien lainnya seperti penyakit komorbid dan kerusakan struktural yang progresif.**

Pemilihan jenis DMARD ditentukan oleh 3 faktor yaitu: 1. Faktor obat: efektivitasnya, kemudahan pemberian, sistem pemantauan, waktu yang diperlukan sampai obat memberikan khasiat, kemungkinan efek samping dan yang tidak kalah penting adalah biaya pengobatan; 2. Faktor pasien: kepatuhan pasien, komorbiditas, beratnya penyakit dan kemungkinan prognosisnya; 3. Faktor dokter: kompetensi dalam pemberian dan pemantauan obat.

### **Rekomendasi 14. Sebelum terapi DMARD dapat dimulai, diberikan OAINS atau glukokortikoid dosis rendah, segera dosis diturunkan atau dihentikan bila DMARD sudah efektif.**

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) digunakan pada pengobatan awal AR untuk mengurangi nyeri dan bengkak, namun OAINS telah dibuktikan tidak mengubah perjalanan penyakit sehingga tidak dapat digunakan sebagai monoterapi. Pemilihan OAINS yang dipergunakan tergantung pada pertimbangan ketersediaan, harga dan risiko efek sampingnya.<sup>59</sup> Penggunaan OAINS jarang digunakan tanpa penggunaan DMARD secara bersamaan, dan hanya digunakan sementara dalam jangka pendek.<sup>53</sup>

Glukokortikoid juga obat yang sering digunakan bersama dengan DMARD sebagai bagian dari terapi awal untuk mendapatkan kontrol penyakit AR dengan cepat yang kemudian dikurangi dosisnya secara bertahap saat DMARD sudah mulai bekerja. Glukokortikoid diberikan dalam jangka waktu sesingkat mungkin dan dosis serendah mungkin yang dapat mencapai efek klinis. Data terbaru menunjukkan bahwa pasien yang pengobatannya dimulai dengan kombinasi MTX dan prednisone, memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan pasien yang hanya menggunakan MTX. Ketidakkampuan untuk mengurangi dosis glukokortikoid merupakan indikasi kuat bahwa penggunaan DMARD belum efektif dan harus disesuaikan. Penggunaan glukokortikoid harus diperhatikan munculnya berbagai efek samping seperti hipertensi, retensi cairan, hiperglikemia, dislipidemia, osteoporosis, katarak dan kemungkinan terjadinya osteonekrosis dan aterosklerosis dini.<sup>53</sup>

**Tabel 5.1 Terapi csDMARD yang sering digunakan pada AR**

DMARD	Dosis	Toksisitas	Persiapan	Pemantauan*	Kontraindikasi
Metotreksat (MTX)	7.5-25 mg/ minggu	Mual, hepatotoksik, supresi sumsum tulang dan pneumonitis	DPL, fungsi hati, kreatinin, HBV dan HCV Vaksinasi: influenza, pneumococcus, HBV	<3 bulan terapi: tiap 2-4 minggu 3-6 bulan terapi: tiap 8-12 minggu >6 bulan terapi: tiap 12 minggu	Infeksi aktif, penyakit paru, leukosit <3000, trombosit <50.000, CrCl <30 ml/menit, riwayat mielodisplasia atau penyakit limfoproliferatif, fungsi liver >2 kali ULN ( <i>upper limit of normal</i> ), hepatitis B dan C akut dan kronik, kehamilan dan laktasi
Leflunomid	10-20 mg/ hari	Diare, hepatotoksik dan penurunan berat badan	DPL, fungsi hati, kreatinin, HBV dan HCV Vaksinasi: influenza, pneumococcus, HBV	<3 bulan terapi: tiap 2-4 minggu 3-6 bulan terapi: tiap 8-12 minggu >6 bulan terapi: tiap 12 minggu	Infeksi aktif, penyakit paru, leukosit <3000, trombosit <50.000, CrCl <30 ml/menit, riwayat mielodisplasia atau penyakit limfoproliferatif, fungsi liver >2 kali ULN, hepatitis B dan C akut dan kronik, kehamilan dan laktasi

<b>DMARD</b>	<b>Dosis</b>	<b>Toksitas</b>	<b>Persiapan</b>	<b>Pemantauan*</b>	<b>Kontraindikasi</b>
Sulfasalazin	2-3 g/hari dibagi menjadi 2-3 dosis	Mual, sakit kepala, leukopenia dan rash	DPL, fungsi hati, kreatinin, HBV dan HCV  Vaksinasi: influenza dan pneumococcus	<3 bulan terapi: tiap 2-4 minggu  3-6 bulan terapi: tiap 8-12 minggu  >6 bulan terapi: tiap 12 minggu	Infeksi aktif, trombosit <50.000, fungsi liver >2 kali ULN, hepatitis B/C akut
Hidroksiklorokuin	200-400 mg/hari ≤6,5 mg/kgBB/hari	Mual, rash, neuromiopati dan retinopati	DPL, fungsi hati, fungsi ginjal, pemeriksaan mata (retina)	*Tiap 3 bulan  Pemeriksaan mata tiap tahun, setelah 5 tahun pemakaian	Hipersensitivitas, riwayat gangguan penglihatan (>6,5 mg/kg dan durasi lebih dari 5 tahun), defisiensi G6PD
Klorokuin	250 mg/hari	Mual, rash, neuromiopati dan retinopati	DPL, fungsi hati, fungsi ginjal, pemeriksaan mata (retina)	*Tiap 3 bulan  Pemeriksaan mata tiap tahun, setelah 5 tahun pemakaian	Hipersensitivitas, riwayat gangguan penglihatan, defisiensi G6PD
Siklosporin	1,25-4 mg/kgBB/hari	Hipertensi, dislipidemia, hiperplasia gingiva, toksisitas ginjal, disfungsi hati, hipertrikosis, hiperurisemia, parestesia	Tekanan darah, DPL, profil lipid, kreatinin, fungsi hati, bilirubin, albumin, alkalin fosfat	≤ 3 bulan terapi: tiap 2 minggu >3 bulan terapi: tiap 4 minggu	Hipersensitivitas, abnormal fungsi ginjal dan hipertensi tidak terkontrol
Azatioprin	1-2,5 mg/kgBB/hari	Mielosupresi, hepatotoksitas, kelainan limfoproliferasi	DPL, kreatinin, fungsi hati, albumin,	DPL (tiap 4-12 minggu) Kreatinin (tiap 6 bulan) Fungsi hati (tiap tahun)	Hipersensitivitas

\* meliputi DPL, tes fungsi hati dan kreatinin  
DPL=darah perifer lengkap, HBV=hepatitis B virus, HCV=hepatitis C virus



**Rekomendasi 15. Apabila target tidak tercapai dalam waktu 3-6 bulan dengan csDMARD pertama, maka csDMARD kedua dapat ditambahkan sebagai terapi kombinasi; atau bDMARD dapat mulai diberikan sebagai terapi kombinasi atau pengganti csDMARD terutama pada pasien dengan faktor prognosis buruk**

Jika target pengobatan tidak tercapai dengan strategi csDMARD pertama/tunggal (dengan dosis optimal), tanpa adanya faktor prognosis buruk, maka csDMARD lain dapat ditambahkan sebagai terapi kombinasi. Sebuah meta-analisis tentang efikasi dan toksisitas monoterapi MTX versus terapi kombinasi MTX dengan csDMARD lainnya telah dilaporkan dengan melibatkan 5 studi dengan 552 subyek. Subyek penelitian tersebut adalah pasien AR yang memberi respon tidak adekuat dengan monoterapi MTX, dan hasilnya menunjukkan bahwa penambahan csDMARD yang kedua lebih efektif secara bermakna dibandingkan dengan monoterapi MTX dengan RR = 2.51 (95% CI 1.92-3.28), RR = 4.54 (95% CI 2.51-8.20) dan RR = 5.59 (95% CI 2.08-15.01) untuk kriteria ACR 20, 50 dan 70 berturut-turut. Namun jumlah pasien yang mengundurkan diri karena toksisitas meningkat 1.89 (95% CI 1.05 to 3.41) pada kelompok kombinasi. Sedangkan pada kelompok pasien yang belum pernah mendapat terapi DMARD sebelumnya, terapi kombinasi tidak berbeda secara bermakna dibandingkan dengan monoterapi MTX.<sup>60</sup> Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa pilihan monoterapi MTX cukup baik responnya pada awal program terapi, dan dapat dilanjutkan dengan terapi kombinasi jika respon tidak adekuat dengan monoterapi MTX.

Pada pasien dengan faktor prognosis buruk, jika target pengobatan tidak tercapai dengan csDMARD pertama, maka bDMARD dapat ditambahkan sebagai terapi kombinasi atau diberikan sebagai pengganti csDMARD.<sup>61</sup> Beberapa bDMARD seperti anti TNF- $\alpha$  telah dipelajari pada beberapa studi dan menunjukkan efek yang baik jika dikombinasikan dengan MTX pada stadium awal AR.<sup>53</sup> Anti TNF- $\alpha$  plus MTX menekan aktivitas penyakit, meningkatkan fungsi fisik, dan menghambat progresifitas kerusakan radiografik pada pasien AR yang tidak respon terhadap MTX atau csDMARD lainnya.<sup>62-72</sup> MTX meningkatkan efikasi anti TNF- $\alpha$  meliputi *etanercept*, *infiximab*, *golimumab* dan *adalimumab*,<sup>73-77</sup> Hal yang sama juga diamati pada *certolizumab*<sup>78,79</sup> dan *rituximab*<sup>80</sup>.

Uji klinis *etanercept* 25 mg subkutan dua kali seminggu (dosis 50 mg seminggu) selama 52 minggu pada pasien AR aktif dibandingkan dengan kelompok MTX saja

menunjukkan penurunan aktivitas penyakit yang bermakna (diukur dengan *health assessment questionnaire* (HAQ) *disability index*).<sup>81</sup> Uji klinis yang lain pada pasien AR dini yang mendapat *infliximab* 3 mg/kg berat badan tiap 4-8 minggu + MTX dan *infliximab* 10 mg/kg berat badan tiap 4-8 minggu + MTX selama 102 minggu menunjukkan hasil yang lebih baik dalam skor erosi sendi dan skor penyempitan celah sendi dibandingkan dengan pasien yang mendapat monoterapi MTX.<sup>82</sup> *Golimumab* 50 mg dan 100 mg injeksi subkutan setiap 4 minggu kombinasi dengan MTX memberikan perbaikan pada sinovitis dan osteitis yang dideteksi dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) pada minggu ke-12 dan ke-24 dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan MTX saja. Pada minggu ke-12 sebanyak 12% mencapai remisi penyakit (DAS28<2,6) dan 13% mencapai HAQ disability index <0,5.<sup>83</sup> Pada OPTIMA trial, menunjukkan setelah 26 minggu menggunakan monoterapi MTX namun tidak mencapai aktivitas penyakit yang rendah, setelah itu saat dikombinasikan dengan *adalimumab*, menunjukkan presentasi pasien yang lebih tinggi secara signifikan mencapai aktivitas penyakit yang rendah dibandingkan dengan monoterapi MTX.<sup>84</sup>

Pasien AR yang tidak respon dengan terapi *infliximab*, *etanercept* atau keduanya, menunjukkan hasil yang baik setelah mendapatkan *adalimumab* dosis 40 mg injeksi subkutan setiap 2 minggu.<sup>85</sup>

Pemberian *certolizumab pegol* dengan injeksi subkutan dosis 400 mg pada minggu ke-0, 2 dan 4 kemudian dilanjutkan 200 mg tiap 2 minggu selama 12 minggu pada pasien AR yang tidak respon dengan terapi sebelumnya meliputi csDMARD dan anti TNF- $\alpha$  atau obat biologik lainnya menunjukkan respon klinis yang baik dan cepat dengan perbaikan status fungsional fisik mulai minggu ke-2, dan pada minggu ke-12 menunjukkan respon yang mirip pada semua sub-kelompok tidak tergantung jenis terapi sebelumnya atau terapi konkomitan yang diberikan.<sup>86</sup>

Kelompok bDMARD yang lain adalah anti IL-6 yaitu *tocilizumab* yang memberikan angka remisi 35,1% pada terapi AR, dengan *continuation rate* selama 3 tahun 68,2%. Dosis yang direkomendasikan adalah 4 mg/kg berat badan setiap 4 minggu secara injeksi intravena atau 162 mg setiap 2 minggu secara injeksi subkutan. *Tocilizumab* adalah satu-satunya bDMARD yang dapat diberikan sebagai monoterapi berdasarkan hasil beberapa studi.<sup>87,88</sup> *Tocilizumab* terutama efektif pada pasien AR dengan respon inflamasi sistemik yang tinggi, anemia, amiloidosis AA dan penyakit lain yang dimediasi IL-6.<sup>89-91</sup> Pilihan terapi bDMARD dan tsDMARD selengkapnya dapat dilihat pada tabel 5.2.

## **Rekomendasi 16. bDMARD lain atau tsDMARD diberikan untuk mengganti bDMARD pertama bila target tidak tercapai dalam 3-6 bulan**

Pasien yang gagal dengan bDMARD pertama, dapat diberikan bDMARD yang lain baik dari kelompok anti TNF- $\alpha$  maupun anti IL-6 yang berbeda, atau dapat diberikan alternatif bDMARD dari kelompok lain yaitu anti CD-20 (*rituximab*) dan penghambat kostimulator sel T (*abatacept*). Pilihan yang lain adalah kelompok tsDMARD yaitu Janus Kinase inhibitor (*tofacitinib*).

*Rituximab* diberikan untuk pasien AR sebagai terapi biologik lini kedua. *Rituximab* infus intravena 1000 mg diberikan 2 kali dengan interval 15 hari kombinasi dengan metotreksat, efektif menekan aktivitas penyakit dalam 6 bulan, namun 35% pasien tidak menunjukkan respon yang bermakna. Relaps sering terjadi pada pasien yang pada awalnya respon dalam 6-12 bulan.<sup>80</sup> Pasien seronegatif (RF dan ACPA negatif) menunjukkan respon lebih buruk terhadap *rituximab*.<sup>92</sup> Pemberian *rituximab* pada pasien AR yang tidak respon dengan anti TNF- $\alpha$  sebelumnya menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan mendapat anti TNF- $\alpha$  jenis yang lain.<sup>93</sup>

*Abatacept* diberikan pada pasien AR yang tidak terkontrol dengan terapi bDMARD sebelumnya. Dosis intravena diberikan berdasarkan berat badan pasien, 500 mg untuk berat badan kurang dari 60 kg, 750 mg untuk 60-100 kg dan 1000 mg untuk lebih dari 100 kg, sedangkan dosis injeksi subkutan diberikan 125 mg perminggu. Terapi *abatacept* plus metotreksat pada pasien AR hingga tahun ke 7 didapatkan 69,7% remisi dan *low disease activity* disertai dengan perbaikan status fungsional pasien.<sup>94</sup>

Janus Kinase Inhibitor (*tofacitinib*) diketahui memberikan respon terapi yang cukup baik pada pasien AR. Pada *systematic review* dan *meta-analysis* untuk menilai efikasi dan keamanan *tofacitinib*, *baricitinib* dan *upadacitinib* pada AR. Hasil studi menunjukkan terjadi perbaikan gejala yang dinilai dengan *American College of Rheumatology* 20% dan *Health Assessment Questionnaire-Disability Index Score*. Penelitian lainnya yaitu pada pasien AR yang sebelumnya mendapat terapi MTX tidak terdapat perbedaan antara *tofacitinib* dengan obat biologik non anti-TNF- $\alpha$  dalam hal efikasi dan terjadinya infeksi yang perlu rawat inap dan observasi selama 1 tahun.<sup>95,96</sup>

**Tabel 5.2. Terapi tsDMARD dan bDMARD yang digunakan pada AR** <sup>54,97-99</sup>

<b>Obat</b>	<b>Mekanisme</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frekuensi</b>	<b>Efek Samping</b>	<b>Pemantauan *</b>
<b>Etanercept</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>TNF-receptor fusion inhibitor</i>	50 mg SC; 25 mg SC	Tiap minggu Dua kali dalam seminggu	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Infliximab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>chimeric monoclonal antibody</i>	3 mg/kg IV infusin	Minggu 0,2 dan 6, selanjutnya tiap 8 minggu.	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Golimumab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>human monoclonal antibody</i>	50 mg SC	Tiap 4 minggu	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Adalimumab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>human monoclonal antibody</i>	40 mg SC	Tiap 14 hari. Dapat ditingkatkan dosisnya menjadi 40 mg/minggu pada pasien yang tidak menggunakan MTX	Infeksi, TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Certolizumab</b>	Anti TNF- $\alpha$ , <i>pegylated antigen-binding fragment of a humanized monoclonal antibody</i>	400 mg SC, kemudian 200 mg SC	Tiap 2 minggu (3 kali), maintenance tiap 4 minggu	Infeksi TB, demyelinisasi saraf	Tiap 3-6 bulan
<b>Tocilizumab</b>	Anti IL-6	IV: 4 mg/ kg dapat ditingkatkan menjadi 8 mg/kg  SC: 162 mg	Tiap 4 minggu          <100 kg: dua minggu sekali; dapat ditingkatkan menjadi tiap minggu  $\geq$ 100 mg: tiap minggu	Infeksi, TB, hip- ertensi, ganggu- an fungsi hati	Pemantauan lipid 4-8 minggu setelah inisiasi terapi dan tiap 24 minggu setelahnya. Pemantauan SGOT/PT dan DPL dilakukan 4-8 minggu setelah inisiasi terapi dan 3 bu- lan setelahnya

Obat	Mekanisme	Dosis	Frekuensi	Efek Samping	Pemantauan *
<b>Rituximab</b>	Anti CD-20 (sel B)	1000 mg IV	Hari 1 dan 15, dan dapat diulangi tiap 24 minggu	Reaksi infus, aritmia, hipertensi, infeksi, dan reaktivasi hepatitis B	Tiap 3-6 bulan
<b>Abatacept</b>	Anti sel T (penghambat kostimulator sel T)	IV: <60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg >100 kg: 1000 mg SC: 125 mg	Minggu ke 0,2,4 kemudian tiap 4 minggu  Per minggu	Infeksi, sakit kepala, mual, diare	Tiap 3-6 bulan
<b>Tofacitinib</b>	Inhibitor Janus Kinase	5 mg PO	dua kali dalam sehari	Infeksi saluran napas atas, sakit kepala, diare, jaundice, mual, muntah, rash	Rutin pemantauan fungsi hati, SGOT/PT, DPL dilakukan 4-8 minggu setelah inisiasi terapi dan 3 bulan setelahnya

\* tes fungsi hati (SGOT/PT), DPL, kreatinin serum, albumin

### **Rekomendasi 17. Pada pasien AR dengan remisi berkelanjutan selama 12 bulan, dipertimbangkan untuk menurunkan atau menghentikan bDMARD atau tsDMARD terutama pada mereka yang mendapatkan kombinasi dengan csDMARD**

Pada pasien yang mendapat terapi bDMARD atau tsDMARD, penurunan atau penghentian bDMARD atau tsDMARD sebaiknya dipertimbangkan bila telah tercapai remisi selama minimal 12 bulan, terutama pada pasien yang mendapatkan terapi kombinasi dengan csDMARD.<sup>100</sup> Penting untuk diketahui bahwa penghentian bDMARD sering dikaitkan dengan risiko *flare* (meningkat seiring waktu sejak penghentian), sehingga disarankan untuk mengurangi dosis atau menambah interval terapi dibandingkan menghentikan pengobatan. Pada sebagian besar (>80%) pasien yang *flare* dapat memperoleh kembali hasil yang baik dengan pemulihan dosis pengobatan sebelumnya. Perkiraan tingkat *flare* pada studi meta-analisis yaitu 0,26 pada kasus yang menurunkan dosis dan 0,49 pada kasus yang menghentikan anti TNF- $\alpha$ . Tingkat *flare* dalam 3 penelitian yang menghentikan *tocilizumab* adalah 41%

setelah 6 bulan, 55% setelah 1 tahun (kombinasi *tocilizumab*+MTX) dan 87% pada 1 tahun (monoterapi *tocilizumab*).<sup>101</sup>Menurunkan dosis harus dilakukan dengan sangat hati-hati pada pasien yang mengalami kerusakan sendi, karena pasien ini memiliki risiko tinggi mengalami progresi kerusakan sendi pada penghentian penuh bDMARD.<sup>61</sup>

### **Rekomendasi 18. Pada pasien yang mencapai remisi berkelanjutan dengan csDMARD, dapat dipertimbangkan untuk diturunkan dosisnya secara perlahan**

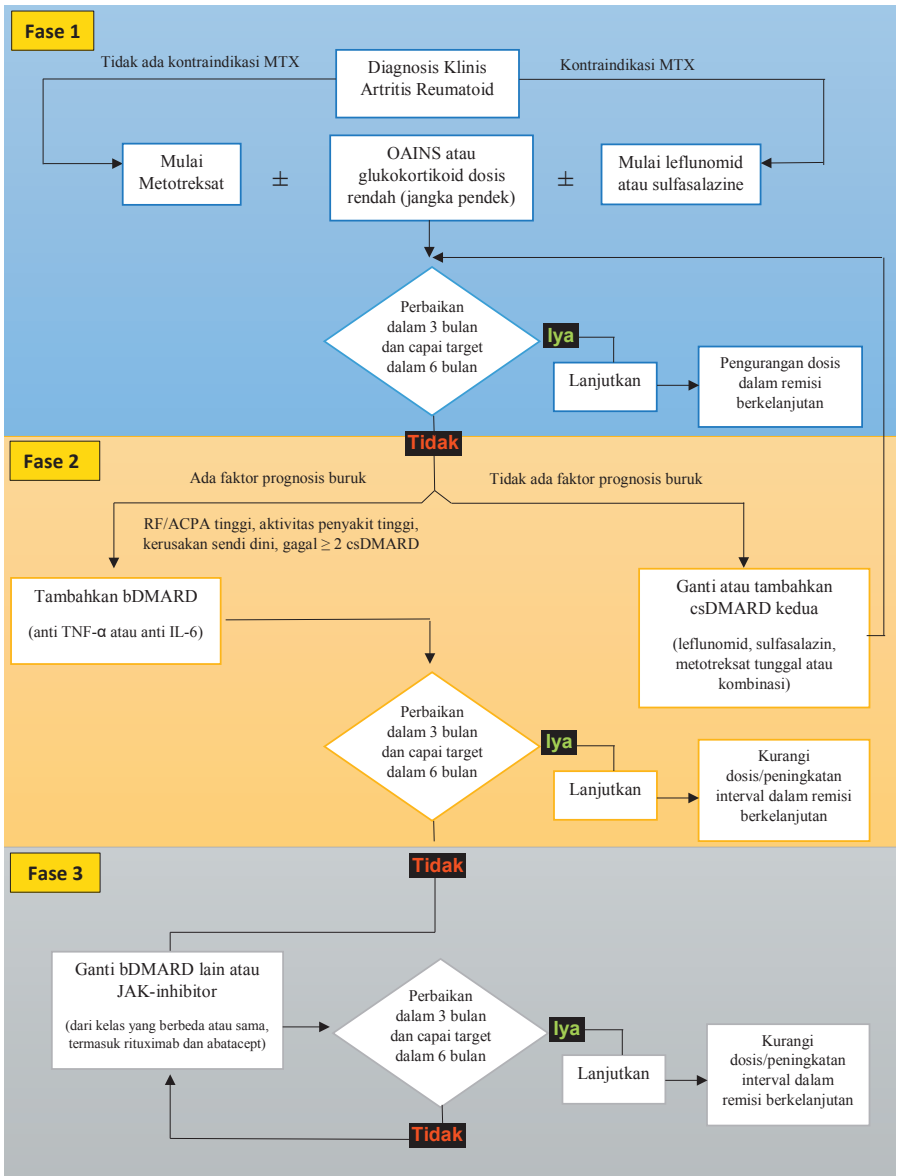
Pasien dengan kombinasi csDMARD dapat dimulai dengan menghentikan salah satu csDMARD terlebih dahulu bila telah tercapai remisi berkelanjutan (minimal 12 bulan).<sup>61</sup> Pada pasien dengan csDMARD tunggal dapat dipertimbangkan untuk menurunkan dosis secara bertahap. Penghentian csDMARD sama sekali harus dipertimbangkan dan didiskusikan dengan pasien karena risiko *flare* yang signifikan, dan terapi pengembalian csDMARD semua (dengan dosis semula) hanya memberi respon yang baik pada 50% kasus.<sup>61</sup>

### **Rekomendasi 19. Fisioterapi dan latihan fisik dilakukan secara bertahap dan teratur untuk meningkatkan kekuatan otot dan ROM sendi.**

AR merupakan penyakit inflamasi kronis pada sendi dan dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Terapi latihan fisik dan rehabilitasi penting untuk mempertahankan fungsi sendi dan kekuatan otot. Manfaat latihan fisik yang lain yaitu dapat menurunkan risiko kardiovaskular karena dapat meningkatkan fungsi endotel dan memperlambat proses aterosklerosis. Selain itu latihan fisik juga dapat berefek pada tulang yaitu menurunkan kehilangan tulang dan meningkatkan densitas tulang pada femur, menurunkan progresi perubahan radiologi pada sendi kecil, mengurangi depresi, meningkatkan kualitas tidur, menurunkan persepsi nyeri dan meningkatkan kualitas hidup. Latihan fisik juga berasosiasi dengan penurunan aktivitas penyakit yang dinilai dengan DAS-28. Latihan fisik yang dianjurkan adalah *low-impact exercise* yaitu latihan fisik yang tidak membebani sendi dan mengurangi risiko kerusakan pada sendi. Latihan fisik yang dianjurkan yaitu berjalan, bersepeda dan berenang. Ketika memulai untuk latihan fisik yaitu dimulai dengan *start low, go slow*. Latihan fisik dianjurkan dilakukan 30 menit/hari. *American College of*

*Rheumatology* dan *American Pain Society* merekomendasikan untuk latihan aerobik dan latihan fisik yang meliputi fleksibilitas dan ketahanan fisik serta penggunaan ortotik atau splint.<sup>102,103</sup>

Latihan aerobik dapat meningkatkan konsumsi oksigen (VO<sub>2</sub> maksimal) dengan meningkatkan detak jantung hingga 50-80% dari maksimum detak jantung. Pada penelitian yang telah dilakukan, latihan aerobik dapat mengurangi rasa nyeri, meningkatkan fungsi dan mengurangi kerusakan struktural. Latihan ketahanan fisik melibatkan latihan berulang yang dirancang untuk meningkatkan kekuatan otot dengan bertahap. Latihan ini dapat menargetkan pada otot paha depan, deltoid atau tangan. Latihan ini dapat menurunkan disabilitas (dinilai dengan HAQ), LED, nyeri dan bengkak sendi. Yoga yang melibatkan berbagai postur dan peregangan dapat bermanfaat bagi pasien AR. Beberapa studi menemukan bahwa dua sesi yoga seminggu selama 6 minggu secara signifikan dapat meningkatkan skor HAQ dan menurunkan VAS nyeri. Selain itu, latihan tai-chi dan program menari selama 8 minggu juga dapat membantu mengurangi nyeri pada pasien AR.<sup>103</sup> Terapi fisik dengan menggunakan laser kekuatan rendah dan TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*), efektif untuk mengurangi nyeri dalam jangka pendek. Kombinasi paraffin (termoterapi) dan latihan aktif juga tampak efektif untuk mengurangi nyeri.<sup>104</sup>



**Bagan 5.1 Alur Terapi Medikamentosa AR (Modifikasi dari Rekomendasi EULAR 2019)<sup>61</sup>**



## BAB VI

### VAKSINASI

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
20.	Vaksin hidup tidak diperbolehkan diberikan pada pasien AR yang mendapat terapi DMARD	II	B	9,6
21.	Vaksinasi yang dianjurkan sebelum pemberian DMARD adalah influenza, pneumokokus, Herpes zoster, Hepatitis B dan HPV	II	B	9,0

#### Rekomendasi 20. Vaksin hidup tidak diperbolehkan diberikan pada pasien AR yang mendapat terapi DMARD

Terdapat beberapa kondisi yang mungkin mengharuskan pasien AR mendapatkan vaksinasi, seperti karena pekerjaan atau karena persyaratan untuk masuk ke suatu negara tertentu (berpindah/sekolah/bekerja). Pada pasien yang menjalani terapi DMARD, dianjurkan untuk menghindari vaksin hidup. Karena vaksin hidup mengandung mikroorganisme hidup yang dilemahkan yang secara teoritis dapat menyebabkan infeksi pada populasi AR yang rentan.<sup>105</sup>

**Tabel 6.1 Vaksinasi pada pasien AR yang mendapat terapi DMARD<sup>105,106</sup>**

Dianjurkan	Dianjurkan pada kondisi khusus*	Kontraindikasi
Influenza	Meningokokus	MMR
Pneumokokus	Hepatitis A	Rubella
Td/Tdap	Hepatitis B	Polio oral
HPV		BCG
		Yellow fever
		Demam tifoid oral
		Herpes Zoster

**Keterangan:** \* Berpindah, pekerjaan, gaya hidup dan lain-lain  
 Td/Tdap: Tetanus Difteri/Tetanus Difteri dan Aseklular Pertusis  
 HPV: Human Papillomavirus  
 MMR: Mumps, Measles dan Rubella  
 BCG: Bacillus Calmette-Guerin

## **Rekomendasi 21. Vaksinasi yang dianjurkan sebelum pemberian DMARD adalah influenza, pneumokokus, herpes zoster, hepatitis B dan HPV**

Penggunaan DMARD sebagai agen immunosupresif dapat meningkatkan risiko infeksi dan diperlukan upaya pencegahan infeksi, salah satunya dengan vaksinasi. Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian vaksin pada pasien AR yaitu 1) pemberian vaksin yang aman untuk pasien AR dengan terapi immunosupresan adalah vaksin yang tidak hidup 2) pemberian vaksin sebaiknya dilakukan sebelum memulai pemberian immunosupresan karena setelah immunosupresan mulai diberikan, vaksin hidup dikontraindikasikan dan respons terhadap vaksin tidak hidup menjadi suboptimal<sup>24,38,106</sup>

Pasien dengan AR yang direncanakan terapi DMARD atau yang saat ini telah mendapat terapi DMARD dianjurkan untuk mendapatkan vaksinasi pneumokokus dan influenza. Vaksin pneumokokus diberikan dua kali yaitu vaksin pneumokokus 13 valen (PCV13) diikuti  $\geq 8$  minggu kemudian dengan vaksin polisakarida pneumokokus 23 valen (PPSV23). Selanjutnya harus diulangi 5 tahun setelah vaksinasi pertama.<sup>114,115</sup> Sedangkan vaksin influenza dianjurkan pemberiannya setiap tahun sekali.<sup>38,105,107</sup> Untuk perlindungan maksimal, vaksinasi harus diberikan beberapa minggu ( $\geq 2$  minggu) sebelum dimulainya terapi immunosupresan. Hal ini untuk meningkatkan kemungkinan berkembangnya respon imun protektif, terutama untuk rituximab, yang secara substansial mengganggu imunitas humoral.<sup>108</sup> Namun, dapat memperpanjang jangka waktu hingga  $\geq 4$  minggu untuk pasien yang akan menerima obat immunosupresan yang lebih poten.

Vaksinasi herpes zoster dianjurkan untuk pasien AR yang berusia  $\geq 50$  tahun. Seperti vaksin lainnya, vaksinasi herpes zoster idealnya diberikan sebelum dimulainya terapi immunosupresan untuk membantu memastikan respon imun yang maksimal. Untuk pasien yang menerima immunosupresan dosis rendah, beberapa ahli lebih memilih untuk menggunakan vaksin herpes zoster rekombinan daripada vaksin hidup. Pemberian vaksinasi herpes zoster pada pasien yang sudah menjalani terapi DMARD biologik tidak direkomendasikan karena secara kualitas terbukti sangat rendah dan terdapat peringatan keamanan penggunaan vaksin hidup pada pasien yang menerima DMARD biologik.<sup>107</sup>

Studi dari berbagai wilayah geografis di seluruh dunia melaporkan prevalensi serologis yang bervariasi terhadap infeksi HBV di antara pasien *autoimmune*

*inflammatory rheumatic disease* (AIIRD). Data tentang efikasi vaksinasi hepatitis B pada pasien AIIRD masih kurang, tetapi konsentrasi antibodi dianggap berkorelasi baik dengan perlindungan. Vaksinasi hepatitis B bersifat imunogenik pada kebanyakan pasien AIIRD. Sesuai dengan rekomendasi sebelumnya, vaksin Hepatitis B harus diberikan hanya untuk pasien berisiko. Pasien yang berisiko termasuk pasien seronegatif HBV yang melakukan perjalanan ke atau merupakan penduduk di negara endemik, dan pasien yang berisiko tinggi terpapar HBV (misalnya, tenaga medis, pasangan seksual dari orang yang diketahui dengan infeksi HBV kronis, pengguna narkoba suntik, dan pria yang berhubungan seks dengan pria). Dalam kasus paparan HBV misalnya perkutan (jarum suntik, laserasi, gigitan atau permukosa) pada pasien yang tidak divaksinasi atau pasien dengan respon yang tidak memadai terhadap vaksin HBV, imunisasi booster atau pasif dengan imunoglobulin hepatitis B diindikasikan sesuai dengan rekomendasi *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Pada pasien dengan AIIRD berisiko tinggi tertular infeksi genital seperti infeksi HPV sehingga dianjurkan juga untuk mendapat vaksinasi HPV sesuai dengan anjuran untuk masyarakat umum.<sup>105</sup>

Untuk pasien yang secara aktif menerima obat immunosupresif dosis sedang hingga tinggi, vaksin hidup tidak dianjurkan. Ini termasuk pasien yang menerima prednison dengan dosis setara > 20 mg / hari, anti-CD20, anti TNF- $\alpha$ , anti sel T, inhibitor Janus kinase (JAK), dan antagonis reseptor IL-6. Meskipun vaksin rekombinan tidak secara eksplisit dikontraindikasikan, kemanjuran dan keamanannya belum dievaluasi pada pasien dengan penyakit inflamasi atau pasien dengan terapi immunosupresi sedang hingga tinggi.

**Tabel 6.2 Vaksin yang dianjurkan sebelum dan setelah menjalani terapi DMARD pada pasien AR<sup>107</sup>**

	Vaksin yang sudah dimatikan ( <i>killed vaccines</i> )			Vaksin rekombinan	Vaksin Hidup ( <i>live attenuated</i> )
	Pneumokokus	Influenza (intramuskular)	Hepatitis B	Human Papilloma	Herpes Zoster
<b>Sebelum memulai terapi</b>					
Monoterapi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Kombinasi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Agen biologik (Anti TNF- $\alpha$ )	✓	✓	✓	✓	✓
Agen biologik (non Anti TNF- $\alpha$ )	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Saat sudah menjalani terapi</b>					
Monoterapi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Kombinasi DMARD	✓	✓	✓	✓	✓
Agen biologik (Anti TNF- $\alpha$ )	✓	✓	✓	✓	Tidak direkomendasikan
Agen biologik (non Anti TNF- $\alpha$ )	✓	✓	✓	✓	Tidak direkomendasikan

## BAB VII AR PADA KEHAMILAN

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
22.	Pasien AR harus dipersiapkan atau direncanakan untuk kehamilan, disarankan setelah aktifitas penyakit rendah atau remisi	IV	D	9,3
23.	Obat-obatan yang digunakan harus dievaluasi keamanannya untuk pasangan yang berencana memiliki keturunan, serta selama proses kehamilan dan laktasi	III	C	9,5
24.	Aktifitas penyakit harus dievaluasi lebih ketat pada masa postpartum, karena risiko kekambuhan yang meningkat	III	C	9,4

### **Rekomendasi 22. Pasien AR harus dipersiapkan atau direncanakan untuk kehamilan, disarankan setelah aktifitas penyakit rendah atau remisi**

Pada pasien AR yang menginginkan kehamilan, diperlukan identifikasi kemungkinan risiko kehamilan sehubungan dengan aktivitas penyakit. Pasien dengan AR dini dan/penyakit aktif harus mempertimbangkan menunda kehamilan hingga aktivitas penyakit rendah atau remisi, dan dipertahankan setidaknya 6 bulan.<sup>109</sup>

Pada fase prakonsepsi, pasien harus mendapat edukasi terutama mengenai penggunaan obat AR selama kehamilan. Edukasi tentang teratogenisitas dan efek samping obat yang digunakan untuk AR. Pasien perlu diingatkan tentang pentingnya menggunakan kontrasepsi selama menggunakan obat-obatan DMARD terutama metotreksat dan leflunomid. Edukasi kepada pasien yang juga sangat penting bahwa terdapat beberapa obat-obatan yang harus dihentikan beberapa bulan hingga tahun sebelum konsepsi direncanakan.<sup>110-112</sup>

Konseling mengenai kontrasepsi perlu untuk dilakukan dan bersifat individual bergantung dengan karakteristik masing-masing pasien AR. Kontrasepsi dengan metode alami tidak dianjurkan karena risiko kegagalan yang tinggi. Kontrasepsi hormonal, alat kontrasepsi dalam rahim (IUD) dan sterilisasi dapat menjadi pilihan untuk pasien AR.<sup>109</sup> Pada suatu studi menunjukkan pil kontrasepsi

oral yang mengandung estrogen dan progesteron memiliki efek memperbaiki aktivitas penyakit yang dinilai dengan DAS-28. Hal ini dapat disebabkan peran estrogen yang meningkatkan reaksi sistem humoral, sedangkan androgen dan progesteron dapat menekan sistem imun secara keseluruhan.<sup>113</sup>

Pada pasien yang merencanakan kehamilan, diperlukan penilaian klinis dan laboratorium untuk menilai faktor risiko dan komplikasi pada kehamilan. Satu studi melaporkan ditemukannya antibodi anti-Ro/anti-LA sekitar 6% serta *antiphospholipid antibodies* (aPL) pada 30% pasien AR.<sup>109</sup> Komorbiditas seperti hipertensi, penyakit ginjal kronis, penyakit tiroid dan diabetes melitus harus dipertimbangkan sebagai faktor risiko dan memerlukan terapi khusus.

Sebagian besar pasien AR, aktivitas penyakitnya akan membaik selama kehamilan. Hasil observasi dari sejumlah publikasi mendapatkan 60-94% AR akan mengalami perbaikan selama kehamilan dan 74-76% nya terjadi pada trimester pertama. Pada penelitian prospektif yang melibatkan 84 pasien AR untuk melihat perubahan DAS-28, menunjukkan perempuan yang mulai hamil dengan aktivitas penyakit sedang, 48% nya mengalami perbaikan, sedangkan perempuan dengan aktivitas penyakit yang rendah selama trimester pertama cenderung untuk tetap stabil. Penelitian lainnya menunjukkan bahwa rata-rata nilai aktivitas penyakit akan menurun selama kehamilan dan akan mengalami kekambuhan setelah melahirkan. Perbaikan kondisi AR pada kehamilan terjadi karena efek gabungan dari peningkatan kadar kortisol, estrogen dan vitamin D sehingga terjadi penurunan sitokin pro inflamasi yaitu IL-12 dan TNF- $\alpha$  selama masa kehamilan. Perubahan imunologis lainnya pada kehamilan yaitu terjadi penurunan fungsi sel NK, dan penurunan respon imun sel T helper 1 (Th1) menuju pola respon imun Th2, sedangkan jumlah sel T dan B tidak berubah selama masa kehamilan.<sup>111,112</sup>

Tidak terdapat bukti terjadi peningkatan kejadian abortus atau kematian ibu hamil dengan AR. Beberapa studi berbasis populasi menunjukkan, adanya peningkatan risiko kelahiran prematur (<37 minggu usia kehamilan) dan berat badan janin kecil untuk usia kehamilan (<10 presentil berat usia kehamilan) diantara wanita AR dibandingkan wanita sehat. Dua studi kohort prospektif, wanita hamil dengan AR dibandingkan dengan wanita hamil yang sehat menunjukkan hubungan terbalik antara aktivitas penyakit selama trimester ketiga kehamilan dan berat badan lahir. Meskipun aktivitas penyakit mengalami perbaikan selama

kehamilan, namun penyakit AR masih cukup aktif untuk memberikan efek negatif terhadap berat badan lahir.<sup>114</sup> Pemantauan aktivitas selama kehamilan sulit untuk dilakukan, karena miripnya progresi penyakit AR dan perubahan normal selama kehamilan. Nilai CRP dan LED seringkali berfluktuasi selama kehamilan sehingga tidak dapat untuk menilai aktivitas penyakit.

Pasien AR dengan RF dan ACPA positif dengan aktifitas penyakit yang aktif saat ini memiliki kemungkinan yang jauh lebih kecil untuk perbaikan spontan selama kehamilan. Pasien AR tanpa RF atau ACPA positif, dan dengan aktivitas penyakit rendah atau remisi memiliki kemungkinan aktifitasnya tetap tidak aktif selama kehamilan.<sup>115</sup>

### **Rekomendasi 23. Obat-obatan yang digunakan harus dievaluasi keamanannya untuk pasangan yang berencana memiliki keturunan, serta selama proses kehamilan dan laktasi**

Pengobatan AR dengan kehamilan merupakan masalah khusus, karena sebagian besar obat-obat yang digunakan (DMARD), belum terbukti keamanannya sehingga tidak bisa diberikan pada pasien dengan kehamilan. Pengelolaan pasien seperti ini perlu kerjasama yang baik antara dokter kebidanan dan dokter spesialis penyakit dalam/subspesialis reumatologi. Data obat DMARD yang dapat digunakan atau harus dihentikan penggunaannya saat kehamilan dan laktasi dapat dilihat selengkapnya di tabel 7.1.

Diagnosis AR dan terapi DMARD pada seorang ayah tidak terkait dengan hasil konsepsi yang buruk seperti persalinan prematur, berat badan lahir rendah atau kelainan bawaan. Sedangkan yang berhubungan dengan fertilitas terutama pada penggunaan MTX, diduga terjadi oligospermia walaupun data penelitian masih diperdebatkan.<sup>110</sup> Manajemen pengobatan pada pasien laki-laki yang berencana memiliki anak dapat dilihat selengkapnya di tabel 7.2.

**Tabel 7.1 Panduan penggunaan obat pasien AR saat kehamilan dan laktasi**<sup>111,112,116</sup>

Jenis Obat	Kategori FDA	Rekomendasi Kehamilan	Rekomendasi Laktasi
<b>OAINS</b>	Kategori B Kategori C (pada usia kehamilan >30 minggu)	- Risiko penutupan duktus arteriosus, peningkatan perdarahan neonatus dan peningkatan hipertensi pulmonal. Menyebabkan gangguan ginjal fetus yang reversibel dan meningkatkan kejadian oligohidramnion	Ibuprofen adalah OAINS yang lebih dipilih karena waktu paruh yang relatif singkat dan penetrasi yang rendah di dalam ASI. Waktu ideal untuk mengkonsumsi ibuprofen yaitu tepat setelah menyusui, sehingga kadar di dalam darah turun pada saat menyusui berikutnya.
<b>OAINS, Inhibitor COX<sub>2</sub> selektif</b>	Kategori C	Data pada kehamilan masih kurang Berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal janin dan meningkatkan insiden persalinan sebelum 37 minggu kehamilan	
<b>Glukokortikoid</b>	Kategori C	Penggunaan saat trimester 1 berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian bibir sumbing dan risiko insufisiensi adrenal pada neonatus Glukokortikoid dengan dosis ≤ 15 mg/hari (setara dengan prednisolon) diyakini aman selama kehamilan	Dosis <10 mg/hari memiliki signifikansi klinis yang kecil. Efek paparan glukokortikoid dapat diminimalkan jika menyusui dilakukan 3-4 jam setelah mengkonsumsi obat, karena kadar puncak glukokortikoid pada ASI terjadi sekitar 2 jam dan menurun dengan cepat
<b>csDMARD :</b>			
<b>Metotreksat (MTX)</b>	Kategori X	Kontraindikasi pada kehamilan (embriotoksik dan teratogenik; menyebabkan defisiensi pertumbuhan, abnormalitas tulang, jantung dan sistem saraf pusat) Penghentian pengobatan 3-6 bulan sebelum konsepsi (dibutuhkan suplementasi asam folat setelah menghentikan MTX)	Kontraindikasi pada laktasi



Jenis Obat	Kategori FDA	Rekomendasi Kehamilan	Rekomendasi Laktasi
<b>Sulfasalazin</b>	Kategori B	Tidak meningkatkan risiko malformasi kongenital. Kombinasi dengan suplementasi asam folat	Pada laktasi, disarankan untuk mempertimbangkan pembatasan penggunaan sulfasalazin pada bayi prematur atau ikterus selama 1-2 bulan
<b>Leflunomid</b>	Kategori X	Kontraindikasi pada kehamilan (embriotoksik dan teratogenik) Penghentian selama 2 tahun sebelum kehamilan atau penggunaan kolestiramin <i>washout</i> hingga level pada plasma <0.02 µg/ml pada pemeriksaan yang berbeda dengan jarak 2 minggu	Kontraindikasi pada laktasi
<b>Azatioprin</b>	Kategori D	Dapat dilanjutkan untuk mempertahankan remisi pada kehamilan	Dilarang penggunaannya pada laktasi meskipun kadarnya dalam ASI tidak signifikan
<b>Antimalaria</b>	Kategori C	Hidroksikloroquin dapat digunakan saat kehamilan Risiko toksisitas pada retina dan ototoksitas meningkat pada kloroquin dibanding hidroksikloroquin	Antimalaria cukup aman karena disekresikan dalam jumlah yang sangat rendah dalam ASI. Dosis ibu 6 mg/kgBB/hari, bayi yang diberi ASI penuh akan menelan sekitar 0,2 mg/kgBB/hari
<b>bDMARD :</b>			
<b>Anti TNF-α</b>	Kategori B	Antibodi Anti TNF-α tidak ditransferkan ke embrio/fetus pada trimester pertama kehamilan	Aman saat laktasi karena kadar yang minimal atau tidak ada transfer anti TNF-α dalam ASI
<b>Abatacept</b>	Kategori C	Tidak ada data pada kehamilan Penghentian penggunaan pada 10 minggu sebelum merencanakan kehamilan	Tidak ada data yang tersedia untuk ekskresi abatacept dalam ASI. Sehingga, tidak disarankan pemberiaannya saat laktasi

Jenis Obat	Kategori FDA	Rekomendasi Kehamilan	Rekomendasi Laktasi
Rituximab	Kategori C	Depleksi sel B dan limfopenia yang reversibel pada neonatus Penghentian penggunaan 1 tahun sebelum merencanakan kehamilan	Tidak ada data tentang konsentrasi rituximab pada ASI
Tocilizumab	Kategori C	Tidak ada data pada kehamilan Penghentian penggunaan pada 10 minggu sebelum merencanakan kehamilan	Tidak ada data pada laktasi

**Tabel 7.2 Manajemen pengobatan pada pasien laki-laki AR yang berencana memiliki anak<sup>110,117</sup>**

Obat	Rekomendasi
Metotreksat	Tunda 3 bulan sebelum konsepsi karena siklus spermatogenesis (efek MTX dapat menyebabkan oligospermia)
Sulfasalazin	Jika mengalami kesulitan dengan kesuburan, pertimbangkan untuk tidak diberikan karena ini telah dikaitkan dengan infertilitas yang dapat disembuhkan
Azatioprin	Tidak ada data yang menunjukkan hasil yang merugikan
Leflunomid	Data tidak mencukupi, tetapi tidak ada hasil yang merugikan
Anti TNF- $\alpha$	Data yang bervariasi mengenai spermatogenesis, namun hasil yang menguntungkan secara keseluruhan
Rituximab	Data tidak mencukupi, terdapat efek samping merugikan yang dilaporkan.
Abatacept	Data tidak mencukupi, terdapat efek samping merugikan yang dilaporkan

### **Rekomendasi 24. Aktifitas penyakit harus dievaluasi lebih ketat pada masa post partum, karena risiko kekambuhan yang meningkat**

Sekitar 90% wanita dengan AR akan mengalami kekambuhan selama periode postpartum, biasanya dalam tiga bulan pertama setelah melahirkan. Hal tersebut dikaitkan kemungkinan terjadinya peningkatan kadar prolaktin (hormon proinflamasi), perubahan aksis neuroendokrin dan perubahan Th2 menjadi Th1.<sup>111,112</sup> Banyak ahli merekomendasikan untuk memulai kembali pengobatan AR dalam beberapa minggu setelah melahirkan.

## BAB VIII

### PEMANTAUAN, KOMPLIKASI, PROGNOSIS DAN RUJUKAN

No	Rekomendasi	LOE	GOR	LOA
25.	Pemantauan aktivitas penyakit AR dapat dilakukan dengan DAS-28, SDAI atau CDAI	II	B	9,5
26.	Penilaian tercapainya remisi dapat dinilai dengan kriteria Boolean ACR/EULAR atau indeks (SDAI/CDAI)	II	B	9,5
27.	Pemantauan komorbid dan komplikasi dilakukan sejak diagnosis awal AR	III	C	9,6
28.	Pemantauan efikasi dan keamanan terapi csDMARD atau bDMARD dilakukan secara berkala dan rutin tiap 1 bulan bila aktivitas penyakit masih aktif dan tiap 3 bulan bila tercapai remisi atau LDA	IV	D	9,5
29.	Faktor prognostik AR dinilai dari aktifitas penyakit, termasuk jumlah sendi yang terlibat, reaktan fase akut dan serologi, adanya erosi sendi dan respon terapi DMARD	II	B	9,6
30.	Pada kasus artritis $\geq 3$ sendi, <i>squeeze test</i> positif dan kaku pagi hari $\geq 30$ menit ATAU pada kasus artralgia sesuai rekomendasi EULAR 2017*, harus dicurigai kemungkinan AR dan dirujuk dari dokter umum ke spesialis penyakit dalam/subspesialis reumatologi untuk konfirmasi diagnosis dan memulai terapi DMARD	III	C	9,5

**Catatan:** \*Kasus artralgia (rekomendasi EULAR 2017): onset keluhan sendi yang baru (durasi <1 tahun), lokasi keluhan pada sendi MCP, durasi kaku sendi  $\geq 60$  menit, keluhan paling berat terjadi pada pagi hari, terdapat riwayat AR pada keluarga tingkat pertama, pada pemeriksaan fisis didapatkan kesulitan mengepalkan tangan dan *squeeze test* positif pada sendi MCP.

#### **Rekomendasi 25. Pemantauan aktivitas penyakit AR dapat dilakukan dengan DAS-28, SDAI dan CDAI**

Aktivitas penyakit yang dinilai pada AR meliputi tanda dan gejala penyakit yang terdiri atas nyeri inflamasi, bengkak dan kaku. Aktivitas penyakit menjadi pusat perhatian karena dapat menjadi pemicu disabilitas fungsional dan dapat menyebabkan kerusakan sendi. Oleh sebab itu, pengurangan aktivitas penyakit

merupakan target utama terapi pada pasien AR.<sup>118</sup> Pemantauan aktivitas penyakit dapat digunakan dengan beberapa kriteria yaitu penilaian dengan *Disease Activity Score-28* (DAS-28) baik itu menggunakan CRP/LED, *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) dan *The Clinical Disease Activity Index* (CDAI).

DAS-28 telah digunakan secara luas dalam praktik klinis serta uji klinis dengan menghitung jumlah sendi yang nyeri dan bengkak, penilaian pasien terhadap aktivitas penyakitnya dan dampaknya terhadap kesehatan mereka secara keseluruhan yang dinilai menggunakan VAS (*Visual Analogue Score*), nilai dari LED atau CRP.<sup>119</sup> *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) menilai lima keluaran yaitu jumlah sendi yang nyeri dan bengkak, penilaian pasien dan dokter secara keseluruhan yang dinilai menggunakan VAS dan nilai CRP. *The Clinical Disease Activity Index* (CDAI) merupakan penyederhanaan SDAI tanpa pemeriksaan CRP untuk menilai aktivitas penyakit secara klinis.<sup>24</sup> Status aktivitas penyakit dibagi menjadi remisi, rendah, sedang dan tinggi.<sup>61</sup>

## **Rekomendasi 26. Penilaian tercapainya remisi dapat dinilai dengan kriteria Boolean ACR/EULAR atau indeks (SDAI/CDAI)**

Target pengobatan pada AR yaitu mencapai remisi atau *low disease activity* (LDA) berdasarkan ACR/EULAR dengan kriteria Boolean atau indeks (SDAI/CDAI). Dari penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa penilaian remisi menggunakan SDAI/CDAI menunjukkan hasil yang lebih sesuai dibandingkan penilaian dengan DAS-28 LED. Hal tersebut dikarenakan remisi yang dinilai oleh SDAI dan CDAI ditentukan lebih ketat dibandingkan DAS-28 LED.<sup>120</sup> Penilaian aktivitas penyakit dapat dilihat di tabel 8.1.

**Tabel 8.1 Penilaian Aktivitas Penyakit pada AR**

	<b>DAS 28 LED</b>	<b>SDAI</b>	<b>CDAI</b>
<b>Remisi</b>	≤ 2,6	≤3.3	≤2.8
<b>Rendah</b>	>2.6- ≤ 3,2	>3.3- ≤ 11	>2.8-≤ 10
<b>Sedang</b>	>3.2- ≤ 5.1	>11-≤ 26	>10-≤22
<b>Tinggi</b>	>5.1	>26	>22

Selain itu juga terdapat kriteria remisi menurut ACR/EULAR dengan kriteria Boolean yaitu terdiri dari jumlah nyeri sendi, jumlah bengkak sendi, nilai CRP dan

penilaian pasien (rentang 1-10). Dikatakan remisi pada kriteria Boolean jika nilai semua kategori masing-masing  $\leq 1$ .<sup>61</sup>

## **Rekomendasi 27. Pemantauan komorbid dan komplikasi perlu dilakukan sejak diagnosis awal AR**

Pasien AR berisiko tinggi terhadap penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular, infeksi, osteoporosis, keganasan dan lain-lain. Deteksi, pemantauan dan penatalaksanaan berbagai penyakit komorbid sebagai salah satu bagian penatalaksanaan AR. Penyakit komorbid pada AR juga dapat dicegah dengan memodifikasi faktor risiko seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, kebiasaan merokok, asupan kalsium, vitamin D dan pemberian vaksinasi. Evaluasi faktor risiko perlu untuk dilakukan pada saat diagnosis awal.<sup>42,43,121</sup> Perhatian yang lain berkaitan dengan komorbiditas adalah kemungkinan interaksi obat yang harus menjadi bahan pertimbangan para klinisi.

Pada AR yang tidak tertangani dengan baik akan menimbulkan berbagai komplikasi. Komplikasi dapat terjadi akibat penyakit atau terapi yang diberikan. Komplikasi pada AR tidak hanya terjadi pada artikular namun dapat pula menyebabkan komplikasi sistemik atau ekstraartikular.

- **Komplikasi Artikular**

Pada AR terjadi proses inflamasi kronik yang dapat menyebabkan erosi tulang, kerusakan kartilago dan deformitas sendi.<sup>22,24</sup> Deformitas yang paling sering terjadi pada AR yaitu deviasi ulnar, *boutonniere* dan *swan neck*. Adanya deformitas sendi pada tangan disertai defisit lainnya seperti berkurangnya kekuatan cengkraman tangan dan nyeri yang akan berdampak pada penurunan fungsi pada kehidupan sehari-hari sehingga dapat menimbulkan depresi dan merupakan faktor prognostik perjalanan penyakit yang lebih berat.<sup>122</sup> Deformitas sendi yang terjadi pada AR dapat dilihat di tabel 8.2

- **Komplikasi ekstraartikular**

Komplikasi ekstraartikular dapat terjadi pada pasien AR akibat proses penyakitnya atau terapi yang diberikan. Komplikasi tersebut antara lain subluksasi atlanto-aksial, mielopati servikal; aterosklerosis; osteoporosis; dan infeksi (arthritis septik, herpes, tuberkulosis, serta infeksi sistem saluran napas atas dan bawah).<sup>25,123</sup>

**Tabel 8.2 Deformitas Sendi pada AR**

<b>Tangan</b>	
- <i>Swan neck</i>	Hiperekstensi PIP dan fleksi DIP
- <i>Boutonniere</i>	Fleksi PIP dan hiperekstensi DIP
- <i>Mallet</i>	Fleksi DIP disertai kesulitan ekstensi jari
- <i>Z-Thumb</i>	Hiperekstensi parah ibu jari tangan sehingga membentuk bentuk Z
- <b>Deviasi Ulnar</b>	Regio MCP tangan bengkak sehingga jari berbelok ke arah jari kelingking
- <i>Fusiform swelling</i>	Sinovitis pada PIP sehingga menyebabkan jari terlihat lebih kurus
- <i>Piano key styloid</i>	Subluksasi regio ulnar
<b>Kaki</b>	
- <i>Cock up/claw</i>	Ekstensi sendi pada jari kaki proksimal sedangkan fleksi pada distal sehingga membentuk seperti cakar
<b>Servikal</b>	
- <b>Subluksasi atlantoaksial</b>	Subluksasi tulang vertebra C1-C2 yang dapat mengakibatkan progresif spastik quadriceps dengan kehilangan rasa nyeri pada tangan dan kegagalan episodik medulla yang dapat berakibat parestesi

Subluksasi atlanto-aksial merupakan salah satu komplikasi AR yang paling ditakuti. Komplikasi ini adalah bagian dari komplikasi muskuloskeletal namun dengan manifestasi di saluran napas. Prevalensi keterlibatan pada AR yaitu berkisar 10-55%. Subluksasi ini dapat menyebabkan henti napas akibat adanya kompresi servikal. Selain itu, komplikasi ini juga menimbulkan kelainan pada sistem saraf yaitu mielopati, dengan risiko terjadi disfungsi sensorik dan motorik.<sup>123</sup>

Komplikasi *coronary artery disease* (CAD) akibat aterosklerosis juga dapat terjadi pada pasien AR. Patogenesis aterosklerosis pada AR diduga akibat proses inflamasi dan juga akibat penggunaan steroid. Insidensi aterosklerosis karotis dan CAD lebih tinggi pada pasien AR dibandingkan dengan populasi umum, bahkan pada pasien yang mengontrol faktor risikonya seperti hipertensi, diabetes melitus, hiperlipidemia dan merokok. Terdapat peningkatan tiga kali lipat risiko infark miokard. Infark miokard seringkali tidak dikenali pada pasien dengan RA, karena pasien biasanya datang secara atipikal dan menghubungkan nyeri dada dengan artritis.<sup>123</sup>

AR merupakan artritis inflamasi yang dapat mengubah sifat biomekanik tulang dan menyebabkan perubahan komponen tulang melalui peningkatan produksi sitokin proinflamasi yang memicu aktivasi osteoklas dan menghambat osteoblas. Selain itu, adanya cacat fisik, pengobatan yang tidak memadai dan aktivitas penyakit yang berat dapat menjadi faktor penyebab osteoporosis pada AR. Faktor lainnya seperti durasi penyakit, seropositif terhadap RF dan ACPA telah terbukti berhubungan dengan osteoporosis pada RA.<sup>124</sup> Pada studi yang dilakukan oleh Morbini *et al*, dari 121 pasien dengan AR dengan usia kurang lebih 55 tahun dan rata-rata durasi penyakit kurang lebih 10 tahun ditemukan prevalensi osteoporosis tulang femur sebesar 16,5% dan osteoporosis tulang belakang sebesar 23,1%.<sup>125</sup> Penelitian lainnya menyimpulkan bahwa terjadi peningkatan kejadian fraktur dengan *relative risk* kejadian fraktur pada pasien AR yaitu 2,25 dibandingkan pasien yang bukan AR.<sup>126</sup>

AR juga diketahui terkait dengan peningkatan risiko infeksi. Penelitian observasional menunjukkan peningkatan risiko infeksi serius pada AR lebih dari 2 kali lipat.<sup>127</sup> Kejadian infeksi pada AR dapat disebabkan oleh patogenesis penyakit AR itu sendiri (fungsi imunologi, disabilitas, imobilisasi dan/atau pembedahan sendi), manifestasi ekstraartikular, penggunaan DMARD dan steroid. Setelah mengendalikan faktor perancu, sebuah studi berbasis populasi menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kontrol yang sesuai usia dan jenis kelamin, dengan subjek 609 pasien menunjukkan terjadi peningkatan kejadian infeksi sebanyak 70% dan peningkatan rawat inap karena infeksi sebesar 85%, terutama infeksi pada tulang, persendian, kulit, jaringan lunak dan saluran pernapasan.<sup>128</sup> Penggunaan DMARD terutama agen biologik anti TNF- $\alpha$  dapat meningkatkan kejadian infeksi terutama infeksi tuberkulosis, infeksi bakteri, infeksi fungal, artritis septik, infeksi herpes zoster, infeksi hepatitis B dan C.

### **Rekomendasi 28. Pemantauan efikasi dan keamanan terapi csDMARD atau bDMARD dilakukan secara berkala dan rutin tiap 1 bulan bila aktivitas penyakit masih aktif dan tiap 3 bulan bila tercapai remisi atau LDA**

Pemantauan harus sering dilakukan pada penyakit AR yang aktif (tiap 1-3 bulan), jika tidak ada perbaikan pada 3 bulan setelah dimulainya pengobatan atau target belum tercapai dalam 6 bulan, terapi harus dikaji dan disesuaikan kembali. Apabila aktivitas penyakit gagal untuk membaik setidaknya 50% dalam 3 bulan, kemungkinan untuk mencapai remisi atau LDA akan rendah.<sup>61</sup>

## **Rekomendasi 29. Faktor prognostik AR dinilai dari aktifitas penyakit, termasuk jumlah sendi yang terlibat, reaktan fase akut dan serologi, adanya erosi sendi dan respon terapi DMARD**

Prognosis penyakit AR selama beberapa dekade terakhir terjadi perbaikan, hal ini dikaitkan dengan berhasilnya diagnosis dini dan pengobatan yang efektif seperti penggunaan DMARD termasuk agen biologik yang dapat menurunkan aktifitas penyakit dan tercapainya remisi klinis.<sup>129,130</sup> Risiko komorbiditas menjadi masalah utama dalam AR, terutama karena komorbiditas dapat menjadi ancaman bagi perbaikan prognosis jangka panjang pasien AR. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien AR memiliki risiko komorbiditas yang lebih serius seperti penyakit jantung iskemik, gagal jantung, hipertensi dan infeksi dibandingkan pasien tanpa AR.<sup>131</sup>

Prognosis yang buruk pada AR akan berakibat berkurangnya kelangsungan hidup, peningkatan disabilitas, peningkatan biaya perawatan kesehatan dan kerusakan sendi struktural yang memerlukan artroplasti total.<sup>22</sup> Beberapa faktor yang menentukan prognosis buruk yaitu:<sup>61</sup>

1. Aktivitas penyakit sedang atau tinggi yang persisten meskipun dengan terapi csDMARD menurut pengukuran gabungan termasuk jumlah sendi
2. Tingginya kadar reaktan fase akut
3. Banyaknya jumlah sendi yang bengkak
4. Ditemukannya RF dan/atau ACPA terutama dengan kadar yang tinggi
5. Munculnya erosi dini
6. Kegagalan dua atau lebih csDMARD

## **Rekomendasi 30. Pada kasus artritis $\geq 3$ sendi, *squeeze test* positif dan kaku pagi hari $\geq 30$ menit ATAU pada kasus artralgia sesuai rekomendasi EULAR 2017, harus dicurigai kemungkinan AR dan dirujuk dari dokter umum ke spesialis penyakit dalam/subspesialis reumatologi untuk konfirmasi diagnosis dan memulai terapi DMARD**

Pasien AR membutuhkan pelayanan multidisiplin yang melibatkan dokter umum di pelayanan kesehatan primer, spesialis penyakit dalam, spesialis penyakit dalam subspesialis reumatologi dan spesialis lain terkait. Peran dokter umum di pelayanan kesehatan primer dalam mengelola pasien AR yaitu untuk mendeteksi tanda dan

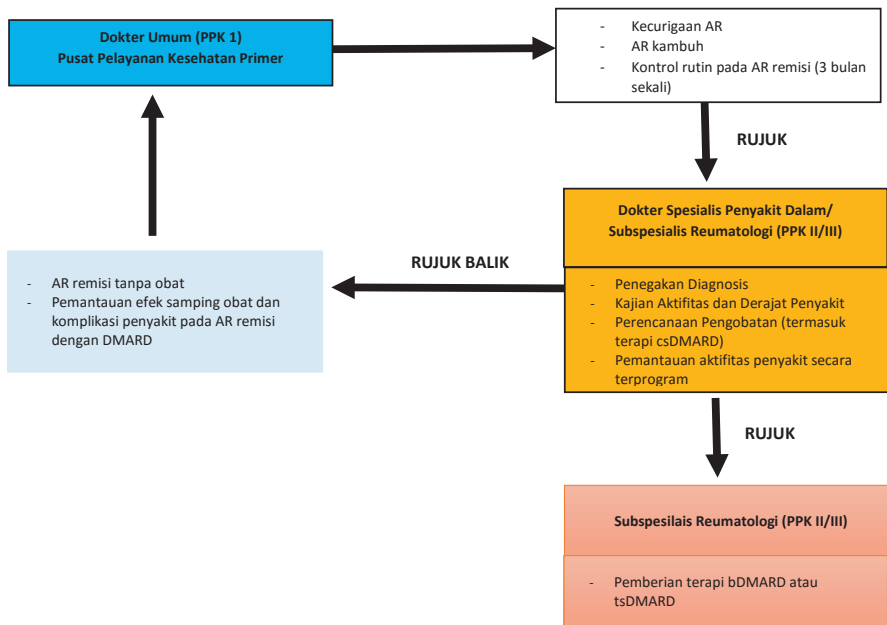


gejala AR untuk keperluan diagnosis dan merujuk pasien AR ke dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi. Kecurigaan adanya AR dapat didasarkan adanya temuan sebagai berikut:

- Pada kasus artritis, jika ditemukan:
  - o artritis  $\geq 3$  sendi
  - o *squeeze test* positif
  - o kaku pagi hari  $\geq 30$  menit.<sup>15</sup>
- Pada kasus artralgia, jika ditemukan (sesuai rekomendasi EULAR 2017):
  - o onset keluhan sendi yang baru (durasi  $<1$  tahun)
  - o lokasi keluhan pada sendi MCP
  - o durasi kaku sendi  $\geq 60$  menit
  - o keluhan paling berat terjadi pada pagi hari
  - o terdapat riwayat AR pada keluarga tingkat pertama
  - o pada pemeriksaan fisis didapatkan kesulitan mengepalkan tangan
  - o *squeeze test* positif pada sendi MCP.<sup>14</sup>

Dokter umum dapat memeriksakan laboratorium dasar dan radiologi sebelum merujuk. Pemberian glukokortikoid oleh dokter umum sebelum merujuk terutama pada pasien AR dini dapat menutupi gejala dan dapat menunda diagnosis. Penundaan untuk merujuk pasien ke spesialis dengan AR dini dapat meningkatkan kerusakan sendi, dengan risiko disabilitas dini dan intervensi bedah di kemudian hari. Evaluasi pengobatan DMARD dapat dilakukan oleh dokter umum, namun diperlukan evaluasi 3-6 bulan pada dokter spesialis penyakit dalam atau subspecialis reumatologi.<sup>132</sup>

Peran dokter spesialis penyakit dalam dan/atau subspecialis reumatologi yang terkait dalam sistem rujukan yaitu untuk mengkonfirmasi diagnosis, menilai aktivitas penyakit memberikan terapi dan menangani dan/atau mencegah efek samping pengobatan.<sup>132</sup>



**Bagan 8.1 Alur Sistim Rujukan dan Fungsi Konsultatif dalam Penanganan AR**

## DAFTAR PUSTAKA

1. Firestein GS, McInnes IB. Review Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96.
2. Al-saadany HM, Hussein MS, Zaytoun HA. Egyptian Society of Rheumatic Diseases Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and severity. *Egypt Rheumatol*. 2015;1–7.
3. Panagopoulos PK, Lambrou GI. Bone erosions in rheumatoid arthritis : recent developments in pathogenesis and therapeutic implications. 2018;18(3):304–19.
4. Canella AC, O'Dell JR. Traditional DMARDs: Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquine, and Combination Therapy. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, editors. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 958–60.
5. Gibofsky A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Am J Manag Care*. 2012;18(13):295–302.
6. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463–71.
7. Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, Bansal P, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>
8. Bae SC. Epidemiology and etiology of rheumatoid arthritis. *J Korean Med Assoc*. 2010;53(10):843–52.
9. Darmawan J, Muirdenf KD, Valkenburg HA, Wigley RD. The epidemiology of rheumatoid arthritis in indonesia. *Br J Rheumatol*. 1993;32:537–40.
10. Perhimpunan Rheumatologi Indonesia. Diagnosis dan Pengelolaan Rheumatoid Arthritis. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2014.
11. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatoid Arthritis. 1th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(9):2569–81.

13. Shah A, Clair E. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Joseph L, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018. p. 2527–40.
14. Van Steenberghe HW, Aletaha D, Beart-Van De Voorde LJJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):491–6.
15. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: Evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(4):290–7.
16. Suryana BPP, Hidayat R, Sumariyono, Wibowo RSAK, Hamijoyo L, Rahmadi AR, et al. DMARD treatment and remission rate in patients with rheumatoid arthritis in Indonesia: The Indonesia RA National Registry (in process for publication). *Jakarta*; 2020.
17. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2018;45(2):237–55.
18. Pedersen R, Lukina G, Lichauco JJ, Vasilescu RS. Tuberculosis and viral hepatitis infection in Eastern Europe , Asia , and Latin America : impact of tumor necrosis factor-  $\alpha$  inhibitors in clinical practice. 2018;1–9.
19. Harbour R, Miller J. A New System for Grading Recommendations in Evidence based Guideline. *Br Med J*. 2001;323(3):334–6.
20. Tehlirian C V, Bathon JM. Rheumatoid Arthritis Clinical and Laboratory Manifestations. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the Rheumatic Disease*. 13th ed. Boston: Springer; 2008.
21. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Med (United Kingdom)*. 2014;42(5):231–6.
22. Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
23. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245–52.
24. Mosca M, Shoenfeld Y, Bombardieri S. Rheumatoid Arthritis: Treatment. In: Bijlsma JW, Hachulla E, editors. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 2nd ed. Italia: BMJ Publishing Group; 2009. p. 269–79.
25. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907–27.

26. Castrejón I, McCollum L, Tanriover MD, Pincus T. Importance of patient history and physical examination in rheumatoid arthritis compared to other chronic diseases: Results of a physician survey. *Arthritis Care Res.* 2012;64(8):1250–5.
27. Pathak H, Mohan MC, Ravindran V. Chikungunya arthritis. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2019;19(5):381–5.
28. Berglin E, Dahlqvist SR. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: A prospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(5):362–8.
29. Matsumoto Y, Uemura M, Hibino N, Yamamoto M. Clinical usefulness of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis by American Rheumatism Association. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 1988;77(5):742–3.
30. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727–34.
31. Song YW, Kang EH. The pathogenic role of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5(6):651–8.
32. Sun J, Zhang Y, Liu L, Liu G. Diagnostic accuracy of combined tests of anti cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):11–21.
33. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. 2017;
34. Hsu CS, Lang HC, Huang KY, Lin HH, Chen CL. Association of rheumatoid arthritis and hepatitis b infection a nationwide nested case-control study from 1999 to 2009 in Taiwan. *Med (United States).* 2016;95(18):e3551.
35. Joseph AM. Treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant chronic hepatitis C infection. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(1):35–40.
36. Mehta B, Zapantis E, Petryna O, Efthimiou P. Screening Optimization of Latent Tuberculosis Infection in Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis.* 2015;2015:1–8.
37. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Pedoman Penapisan dan Tata Laksana Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Reumatik yang Akan Mendapatkan Terapi DMARD Biologik. 2017.
38. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):357–75.

39. Drosos AA, Pelechas E, Voulgari P V. Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. *Rheumatol Int.* 2019;39(8):1331–41.
40. Markatseli TE, Papagoras C, Drosos AA. Prognostic factors for erosive rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(1):114–23.
41. Trieb K, Hofstaetter SG. Treatment strategies in surgery for rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 2009;71(2):204–10.
42. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62–8.
43. Klodzinski L, Wislowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia.* 2018;56(4):228–33.
44. Jeong H, Baek SY, Kim SW, Eun YH, Kim IY, Kim H, et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis : Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2017;12(4):1–15.
45. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31.
46. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7.
47. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
48. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):954–62.
49. Khoury V, Kourilovitch M, Massardo L. Education for patients with rheumatoid arthritis in Latin America and the Caribbean. *Clin Rheumatol.* 2015;34:45–9.
50. Senara S, Wahed WA, Mabrouk S. Importance of patient education in management of patients with rheumatoid arthritis: an intervention study. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2019;46(1):42.

51. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Vreugdenhil SA, Van Booma-Frankfort C, Linn-Rasker SP, et al. Early clinical response to treatment predicts 5-year outcome in RA patients: Follow-up results from the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1099–103.
52. Cannella AC, O'Dell JR. Traditional DMARDs: Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydroxychloroquin, and Combination Therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky GA, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
53. O'Dell JR. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky GA, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia; 2020.
54. Luong Ba K, Gabay C. Disease modifying antirheumatic drugs. *Rev Med Suisse*. 2014;10(421):595–602.
55. Nuver-Zwart IH, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, Gribnau FWJ. A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: Evidence of an earlier effect of sulphasalazine. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(5):389–95.
56. Pavelka K, Pavelka Sen K, Pelíšková Z, Vácha J, Trnavský K. Hydroxychloroquine sulphate in the treatment of rheumatoid arthritis: A double blind comparison of two dose regimens. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(7):542–6.
57. Tapia C, Nessel TA, Zito PM. Cyclosporine [Internet]. Pubme. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482450/>
58. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine [Internet]. Pubmed. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/>
59. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(SUPPL 3).
60. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1105–12.
61. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685–99.

62. Klareskog L, Van Der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675–81.
63. Van Der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3928–39.
64. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75.
65. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, Clinical, and Functional Outcomes of Treatment with Adalimumab (a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate Therapy: A Randomized, Placebo-Controlled. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1400–11.
66. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained Improvement Over Two Years in Physical Function, Structural Damage, and Signs and Symptoms Among Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With and Methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1051–65.
67. Maini R, Clair EWS, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weiman M. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet*. 1999;354:1932–9.
68. Lipsky PE, Desiree M, Heijde V der, Clair EWS, Furst DE, Breedveld FC, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594–602.
69. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):753–9.
70. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van Der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in



- rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1020–30.
71. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35–45.
  72. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med.* 1999;340(4):253–9.
  73. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1552–63.
  74. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37.
  75. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):789–96.
  76. Van Der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1063–74.
  77. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, Dejonckheere F, Jansen JP. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis. *J Manag Care Pharm.* 2015;21(5):409–23.

78. Fleischmann R, Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805–11.
79. Keystone E, Van Der Heijde D, Mason D, Landewé R, Van Vollenhoven R, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319–29.
80. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2572–81.
81. Van Der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: The TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):328–34.
82. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(2):149–55.
83. Conaghan PG, Emery P, Østergaard M, Keystone EC, Genovese MC, Hsia EC, et al. Assessment by MRI of inflammation and damage in rheumatoid arthritis patients with methotrexate inadequate response receiving golimumab: Results of the GO-FORWARD trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1968–74.
84. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383(9914):321–32.
85. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, Geusens P, McKenna F, Unnebrink K, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology*. 2007;46(7):1191–9.
86. Weinblatt ME, Fleischmann R, Huizinga TWJ, Emery P, Pope J, Massarotti EM, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: Results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(12):2204–14.

87. Teitsma XM, Marijnissen AKA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJ, Jacobs JWG. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2016;18(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1108-9>
88. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2017;77(17):1865–79.
89. Smolen JS, Avila JCM, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: Disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):687–93.
90. Rossi D, Modena V, Sciascia S, Roccatello D. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *Int Immunopharmacol [Internet]*. 2015;27(2):185–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.019>
91. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96.
92. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, Tak PP, Wang J, Lei G, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):329–36.
93. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Möller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):387–93.
94. Westhovens R, Kremer J, Emery P, Russell A, Alten R, Barre E, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patient with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:553–62.
95. Machado MA de Á, Moura CS de, Guerra SF, Curtis JR, Abrahamowicz M, Bernatsky S. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: A cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):1–9.
96. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, Matteson EL, Murad MH. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(7):140419.

97. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. *Int J Rheumatol*. 2017;
98. Taylor PC. Cell-Targeted Biologics and Emerging Targets: Rituximab, Abtacept, and Other Biologics. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Koretzky GA, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
99. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British society for rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis - Executive summary. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(2):220-6.
100. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):357-75.
101. Kuijper TM, Lamers-Karnebeek FBG, Jacobs JWG, Hazes JMW, Luime JJ. Flare rate in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity or remission when tapering or stopping synthetic or biologic DMARD: A systematic review. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2012-22.
102. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(2):1-14.
103. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity and rheumatoid arthritis. *Rev du Rhum (Edition Fr [Internet])*. 2016;83(2):99-104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.10.002>
104. Melbourne S. Recommendations for the diagnosis and management of early rheumatoid arthritis. Group. 2009.
105. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
106. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.

107. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1–25.
108. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818–22.
109. Østensen M. Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(3):302–7.
110. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: Challenges and solutions. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2016;8:23–36.
111. Hazes JMW, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1955–68.
112. Swain S, Jena P. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy in pregnancy. *Int J Reprod Contraception, Obstet Gynecol*. 2016;5(10):3275–9.
113. Amini L, Kalhor M, Haghighi A, Seyedfatemi N, Hosseini F. Effect of oral contraceptive pills on rheumatoid arthritis disease activity in women: A randomized clinical trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32(1):361–4.
114. Bowden AP, Barrett JH, Fallow W, Silman AJ. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *J Rheumatol*. 2001;28(2):355–9.
115. De Man YA, Bakker-Jonges LE, Dufour-Van Den Goorbergh CM, Tillemans SPR, Hooijkaas H, Hazes JMW, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):420–3.
116. RN S, Das CK. Rational Use of DMARDs During Pregnancy and Lactation. *Medicine Update*. 2017. p. 518–23.
117. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2019;48(5):911–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.07.011>

118. Taylor A, Bagga H. Measures of Rheumatoid Arthritis Disease Activity in Australian Clinical Practice. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:1-7.
119. Porter D, Gadsby K, Thompson P, White J, McClinton C, Oliver S. DAS28 and rheumatoid arthritis: The need for standardization. *Musculoskeletal Care*. 2011;9(4):222-7.
120. Canhão H, Rodrigues AM, Gregório MJ, Dias SS, Gomes JAM, Santos MJ, et al. Common evaluations of disease activity in rheumatoid arthritis reach discordant classifications across different populations. *Front Med*. 2018;5(MAR):1-8.
121. Choi IA, Park SH, Cha HS, Park W, Kim HA, Yoo DH, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their monitoring in Korean patients with rheumatoid arthritis: comparison with the results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1414-22.
122. Johnsson PM, Eberhardt K. Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1398-401.
123. Berman S, Bucher J, Koyfman A, Long BJ. Emergent Complications of Rheumatoid Arthritis. *J Emerg Med [Internet]*. 2018;55(5):647-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.07.030>
124. Heidari B, Roushan MRH. Rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Casp J Intern Med*. 2012;3(3):445-6.
125. Mobini M, Kashi Z, Ghobadifar A. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Casp J Intern Med*. 2012;3(3):447-50.
126. Xue A-L, Wu S-Y, Jiang L, Feng A-M, Guo H-F, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(36):69-83.
127. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(1):53-61.
128. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2287-93.
129. Salliot C, Heijde D van der. Long term safety of Methotrexate monotherapy in Rheumatoid Arthritis patients: A Systematic Literature Research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1100-4.

130. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: Results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):16–22.
131. Gabriel SE. Why do persons with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):1–13.
132. Puchner R, Edlinger M, Mur E, Eberl G, Herold M, Kufner P, et al. Interface management between general practitioners and rheumatologists-results of a survey defining a concept for future joint recommendations. *PLoS One.* 2016;11(1):1–12.

ISBN 978-979-3730-41-7



9

789793

730417