



Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia

PENATALAKSANAAN PENYAKIT REUMATIK-AUTOIMUN PADA MASA PANDEMI COVID-19



KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera,

Penyakit corona virus-19 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). COVID-19 merupakan suatu masalah kesehatan global yang menyerang semua negara, termasuk negara Indonesia. Berdasarkan laporan Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, sampai pada tanggal 8 Juli 2020, terdapat 68.079 kasus positif, dan 3.359 kematian.

Kondisi inflamasi pada COVID-19 memicu berkembangnya disregulasi imun secara cepat. Rendahnya imunitas tubuh pada pasien reumatik autoimun akibat penggunaan imunosupresan menyebabkan kelompok penyintas autoimun dianggap termasuk kelompok yang rentan terhadap COVID-19. Walaupun demikian, sampai saat ini belum ada data pasti mengenai jumlah atau terjadinya kekambuhan pasien reumatik autoimun terkait infeksi SARS-CoV-2.

Para ahli yang tergabung dalam Perhimpunan Reumatologi Indonesia atau IRA menyadari perlunya rekomendasi penatalaksanaan penyakit reumatik-autoimun pada masa pandemi Covid-19 sehingga setiap tenaga kesehatan memiliki acuan dalam mengurangi risiko kemungkinan terinfeksi dan mencegah progresifitas, kekambuhan, hingga terjadinya komplikasi lebih lanjut pada pasien reumatik-autoimun pada masa pandemi COVID-19. IRA membentuk tim khusus untuk penyusunan rekomendasi ini, dan setelah melakukan beberapa kali pertemuan daring dan pembahasan menyeluruh maka rekomendasi akhir ini telah disetujui untuk dipublikasikan dan digunakan. Semoga dengan adanya rekomendasi ini, semua jenjang pelayanan kesehatan dari layanan primer sampai tersier bisa berperan dalam pengelolaan pasien reumatik-autoimun pada masa pandemi COVID-19 sesuai dengan perannya masing-masing.

Salam, Tim Penyusun

SAMBUTAN KETUA UMUM
PENGURUS PUSAT PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA (IRA)

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmatnya sehingga buku rekomendasi penatalaksanaan penyakit reumatik-autoimun pada masa pandemi COVID-19 dapat diterbitkan.

Masa pandemi COVID-19 merupakan suatu masalah kesehatan yang dialami setiap negara di seluruh dunia, termasuk negara kita Indonesia. Berdasarkan laporan Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, hingga bulan agustus 2020, Indonesia belum mencapai puncak wabah gelombang pertama. Kekhawatiran terus terjadi, di antara kelompok tenaga medis maupun para pasien penyakit reumatik autoimun, karena penggunaan obat imunosupresan yang dapat menekan imunitas tubuh.

Pasien penyakit reumatik autoimun, umumnya mendapat terapi imunosupresan dan kortikosteroid yang dapat menurunkan status imunnya. Meskipun saat ini belum ada penelitian mengenai risiko infeksi COVID-19 pada penyakit reumatik autoimun, secara umum diketahui bahwa imunitas yang rendah akan meningkatkan risiko infeksi termasuk infeksi virus. Para dokter yang mengelola pasien penyakit reumatik autoimun harus selalu waspada dan berupaya untuk mengurangi risiko infeksi termasuk COVID-19 dan melakukan pengelolaan yang tepat dengan pemilihan obat yang sesuai bila pasien penyakit reumatik autoimun ini terinfeksi COVID-19. Hingga saat ini belum ada pedoman tentang pengelolaan pasien penyakit reumatik autoimun di masa pandemi COVID-19, oleh karena itu dinilai perlu adanya pedoman sebagai acuan dalam tatalaksana penyakit reumatik autoimun dalam masa pandemi penyakit COVID-19.

Ucapan terima kasih secara pribadi dan mewakili organisasi terhadap seluruh anggota tim penyusun buku rekomendasi penatalaksanaan penyakit reumatik-autoimun pada masa pandemi COVID-19 yang telah menyelesaikan penyusunan rekomendasi ditengah kesibukan tugas dan pelayanannya. Ucapan terima kasih juga kepada semua pihak khususnya seluruh anggota IRA yang telah membantu penerbitan buku rekomendasi ini.

Semoga buku rekomendasi ini dapat menjadi rujukan bagi tenaga medis, baik dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam maupun dokter spesialis terkait, serta dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi dalam menangani pasien penyakit reumatik-autoimun selama masa pandemik ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB IRA

Dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PENGURUS BESAR PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS
PENYAKIT DALAM INDONESIA (PB PAPDI)**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.,

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas keberhasilan penyusunan buku Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia “Penatalaksanaan Penyakit Reumatik - Autoimun pada Masa Pandemi COVID-19”.

COVID-19 merupakan penyakit yang menjadi masalah global dan dirasakan sangat berdampak baik dari segi kesehatan hingga sosial. Virus ini pertama kali diidentifikasi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China, dan WHO telah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. Berbagai kekhawatiran muncul dimana morbiditas dan mortalitas semakin meningkat seiring dengan penambahan kasus COVID-19 di Indonesia. Pada tanggal 26 Agustus 2020, Pemerintah telah melaporkan 160.165 orang terkonfirmasi COVID-19 dengan angka kematian mencapai 6.944. Berbagai ilmu pengetahuan dan riset terus dikembangkan untuk meneliti virus ini dan ditemukan bahwa berbagai penyakit berkaitan dengan beratnya kasus COVID-19. Salah satunya adalah pasien imunokompromais yang dapat terjadi, diantaranya disebabkan oleh penggunaan kortikosteroid.

Penyakit reumatik autoimun adalah penyakit kompleks terkait inflamasi sistemik dimana terjadi gangguan sistem imun sehingga dapat mengakibatkan kerusakan berbagai organ. Penyakit-penyakit reumatik autoimun memerlukan penanganan yang holistik dimana penggunaan obat-obatan imunosupresan dan kortikosteroid dalam praktik rutin adalah hal yang lazim. Dengan demikian, muncul kekhawatiran terhadap pengobatan pasien reumatik autoimun dan dirasakan perlunya panduan pengobatan yang bisa diaplikasikan dalam pengelolaan pasien-pasien reumatik autoimun selama masa pandemi COVID-19 ini.

Saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang telah membuat “Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk Penatalaksanaan Penyakit Reumatik - Autoimun pada Masa Pandemi COVID-19” sesuai dengan kondisi saat ini. Saya berharap agar panduan ini bermanfaat untuk menjawab

keraguan dan kekhawatiran dalam penatalaksanaan pasien reumatik autoimun di Indonesia dan dapat memperluas pengetahuan ilmu kedokteran Indonesia. Semoga panduan ini dapat menjadi acuan bagi semua dokter, terutama seluruh spesialis penyakit dalam di Indonesia dalam memberikan pelayanan yang optimal terhadap pasien reumatik autoimun di Indonesia dalam masa pandemi COVID-19 ini.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB PAPDI

Dr. dr. Sally Aman Nasution, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	1
SAMBUTAN KETUA UMUM PENGURUS PUSAT PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA (IRA)	2
SAMBUTAN KETUA UMUM PENGURUS BESAR PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA (PB PAPDI)	3
DAFTAR ISI	5
DAFTAR GAMBAR	6
DAFTAR TABEL	7
PENDAHULUAN	8
RESPON IMUN PADA INFEKSI SARS-CoV-2	12
RISIKO DAN STRATIFIKASI RISIKO	13
PENATALAKSANAAN PENYAKIT REUMATIK AUTOIMUN PADA MASA PANDEMI COVID-19	19
ALUR RUJUKAN	30
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN I	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Respons imun pada Infeksi SARS-CoV-2. ¹⁷⁻²²	12
Gambar 2 Alur Pencegahan Terjangkit SARS-CoV-2 pada pasien Penyakit Reumatik Autoimun	30

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Penyakit Reumatik Utama pada survei Global Rheumatology Alliance.	14
Tabel 2 Distribusi usia pada survei Global Rheumatology Alliance.	14
Tabel 3. Distribusi pengobatan pada survei Global Rheumatology Alliance.	15
Tabel 4. Distribusi komorbiditas pada survei Global Rheumatology Alliance.	15
Tabel 5. Rekomendasi tatalaksana farmakologi penyakit reumatik autoimun pada masa pandemi COVID-19	29

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit corona virus-19 (COVID-19) disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), yang termasuk beta-coronavirus dengan inti RNA. Penyakit ini pertama kali dilaporkan dari Wuhan, ibukota provinsi Hubei, Cina, pada bulan Desember 2019¹⁻² dan infeksi ini sekarang telah dilaporkan mengenai hampir seluruh dunia.³⁻⁶ Pada 11 Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi. Sesuai dengan Laporan Situasi WHO-130, pada tanggal 14 Juni 2020, secara global, terdapat 7.690.708 kasus positif COVID-19, dan menyebabkan 427.630 kematian.⁷ Di Indonesia, menurut laporan Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, sampai pada tanggal 8 Juli 2020, terdapat 68.079 kasus positif, dan 3.359 kematian.⁸ Angka fatalitas kasus (*crude fatality rate/CFR*) tertinggi telah dilaporkan pada pasien usia lanjut dan komorbiditas, terutama pada pasien dengan penyakit pernapasan atau kardiovaskular kronis, diabetes, hipertensi, dan kanker.⁹ Selain itu, CFR tinggi telah dilaporkan pada pasien transplantasi, terutama pada mereka dengan rejimen immunosupresif jangka panjang.¹⁰

Sejak terjadi pandemi, ini terjadi kekhawatiran terhadap risiko infeksi SARS-CoV-2 serta komplikasi pada pasien penyakit reumatik autoimun sistemik.¹¹ Di satu sisi, pasien ini memiliki risiko infeksi yang lebih tinggi karena berada dalam kondisi menurun imunitasnya yang disebabkan pengobatan immunosupresan,¹² di sisi lain, immunosupresan dapat menekan respon imun abnormal pada COVID-19 yang bertanggung jawab atas terjadinya komplikasi penyakit yang paling parah misalnya pneumonia interstitial.¹³ Namun demikian, hingga saat penulisan rekomendasi ini, belum ada laporan mengenai adanya peningkatan jumlah pasien reumatik autoimun yang terkena COVID-19, ataupun peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien penyakit reumatik autoimun yang terkena COVID-19, termasuk di Indonesia.

Infeksi virus tertentu diketahui dapat memicu berbagai penyakit reumatik autoimun, misalnya artritis reumatoid, dan lain-lain,¹⁴ meskipun belum ada bukti jelas hal ini terjadi pada infeksi SARS-CoV-2. Namun, baru-baru ini terdapat laporan serial kasus COVID-19 yang mengalami tromboemboli dan mungkin ini didasari oleh antibodi antifosfolipid yaitu anti-

kardiolipin dan anti- β 2 glikoprotein,¹⁵ ada juga laporan timbulnya penyakit Kawasaki pada anak yang terkena COVID-19.¹⁶

Hal-hal di atas akan berpengaruh terhadap praktek dokter, karena sebagian besar pasien reumatik autoimun menggunakan imunosupresan serta kortikosteroid. Jadi, masih terdapat dilema dalam pemberian imunosupresan dan kortikosteroid pada pasien yang telah lama atau rutin mendapatkannya, dan juga dalam memulai pengobatan pada pasien yang baru terdiagnosis sebagai penyandang penyakit reumatik autoimun. Oleh karena itu, kami bermaksud membuat rekomendasi untuk menilai risiko dan stratifikasi risiko, rekomendasi penatalaksanaan penyakit reumatik autoimun berdasarkan stratifikasi risikonya, serta alur pencegahan terhadap infeksi SARS-CoV-2 pada pasien penyakit reumatik autoimun.

B. Tujuan:

1. Mengembangkan kerangka acuan pengelolaan pasien reumatik autoimun pada masa pandemik COVID-19 secara nasional
2. Memberikan acuan untuk para dokter yang menangani pasien reumatik autoimun di masa pandemi COVID-19 ini yang relevan dengan perkembangan ilmu terbaru, sehingga diharapkan dapat:
 - mengurangi risiko kemungkinan terinfeksi SARS-CoV-2
 - mencegah progresifitas penyakit
 - mencegah kekambuhan penyakit
 - mencegah komplikasi lebih lanjut
 - meningkatkan kualitas hidup pasien

C. Target populasi

- Kepentingan pasien sebagai titik acuan
- Dokter umum
- Dokter spesialis penyakit dalam, Dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi, Dokter spesialis penyakit dalam konsultan lainnya yang terkait.

D. Fokus rekomendasi :

1. Penatalaksanaan penyakit autoimun berdasarkan stratifikasi risiko ada tidaknya paparan/Infeksi SARS-CoV-2, serta derajat aktivitas penyakit reumatik autoimun.
2. Mengurangi risiko terjadinya COVID-19 pada pasien reumatik autoimun

E. Metodologi

Perhimpunan Reumatologi Indonesia pada pertemuan daring tanggal 17 Mei 2020 membentuk tim khusus untuk pembuatan rekomendasi penatalaksanaan penyakit reumatik-autoimun pada masa pandemi Covid-19. Tim khusus ini, yang terdiri dari 9 orang anggota IRA, mengadakan pembahasan pertama secara online pada tanggal 18 Mei 2020. Pada pembahasan pertama ini dilakukan pengumpulan pertanyaan klinis yang akan dibahas pada rekomendasi serta pengumpulan bukti-bukti klinis dan rekomendasi-rekomendasi terkait dari berbagai sumber. Draft rekomendasi kemudian dievaluasi dalam tiga kali pertemuan daring yang menghasilkan butir-butir rekomendasi melalui konsensus tim. Hasil akhir adalah rekomendasi yang telah disepakati bersama oleh seluruh anggota tim.

Pertanyaan klinis. Pertanyaan klinis yang disepakati untuk dibahas pada rekomendasi ini mencakup tiga aspek utama, yaitu: 1) stratifikasi risiko pasien reumatik-autoimun terhadap penyakit COVID-19; 2) penatalaksanaan penyakit reumatik-autoimun dalam konteks pandemi COVID-19; dan 3) pencegahan infeksi dan alur rujukan pasien reumatik-autoimun yang terpapar penyakit COVID-19. Selanjutnya dibentuk subgrup yang bertugas merumuskan rekomendasi untuk masing-masing aspek

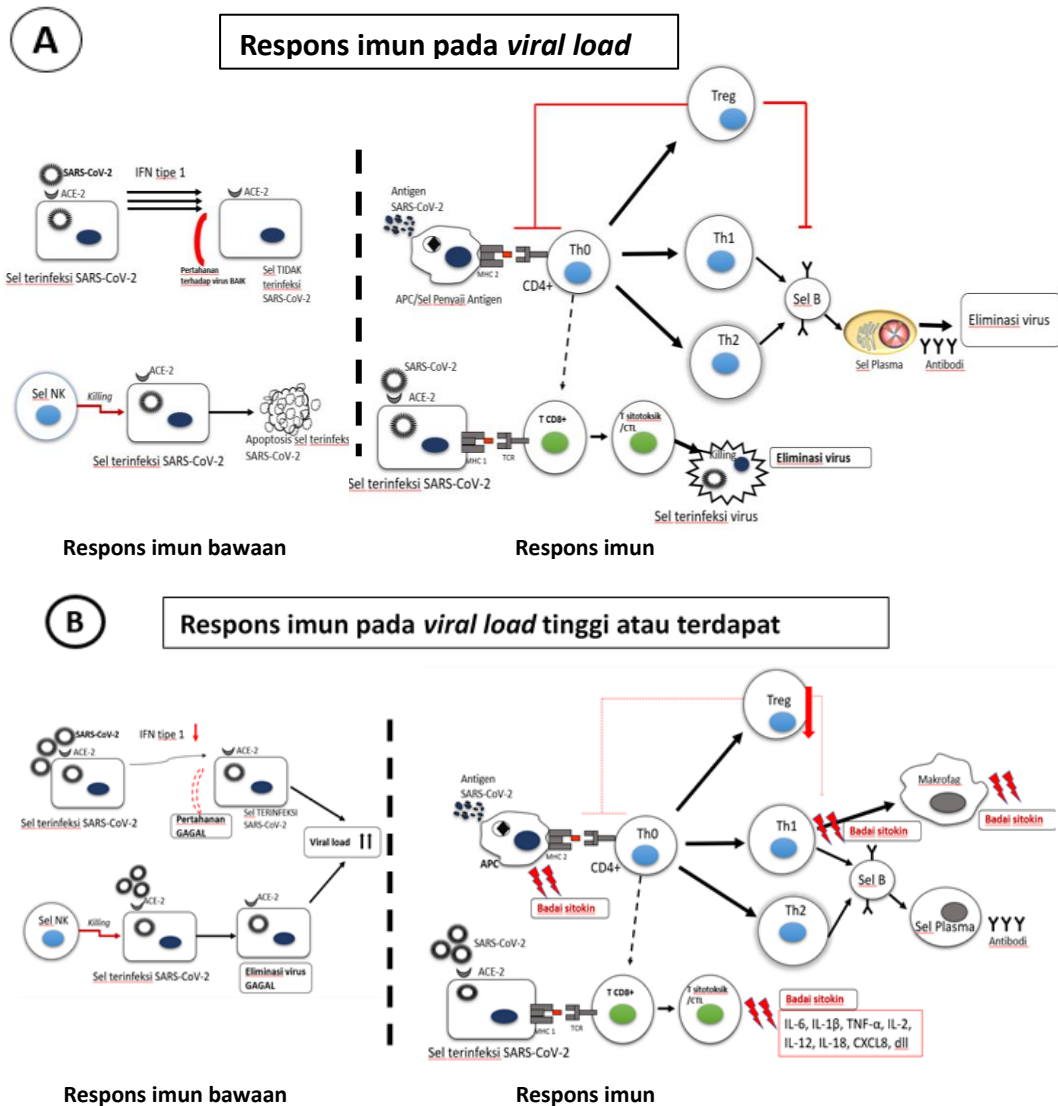
Penelusuran bukti. Setiap subgrup ditugaskan untuk mengumpulkan bukti-bukti yang ada berupa laporan kasus, laporan penelitian, maupun rekomendasi terkait dari berbagai institusi. Pengumpulan bukti dilakukan secara non-sistematik.

Perumusan draft rekomendasi. Setelah setiap subgrup merumuskan rekomendasinya, maka dilakukan pertemuan online untuk menyepakati perumusan draft rekomendasi. Butir-butir yang menjadi draft rekomendasi adalah yang disepakati bersama, sehingga jika ada rumusan dari subgrup yang tidak disepakati bersama maka tidak akan dimasukkan ke dalam draft rekomendasi.

Tinjauan draft rekomendasi. Draft rekomendasi yang dirumuskan oleh tim khusus kemudian disajikan melalui pertemuan daring kepada pengurus pusat Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Dilakukan pembahasan menyeluruh terhadap rekomendasi tersebut untuk mendapatkan kesepakatan bersama antara tim khusus dengan pengurus pusat Perhimpunan Reumatologi Indonesia.

Rekomendasi akhir. Setelah dibahas bersama pengurus pusat Perhimpunan Reumatologi Indonesia, maka tim khusus menyusun rekomendasi akhir yang kemudian disetujui oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia pada tanggal 10 Juli 2020

BAB II RESPON IMUN PADA INFEKSI SARS-CoV-2



Gambar 1. Respons imun pada Infeksi SARS-CoV-2. ¹⁷⁻²²

Keterangan: (A) Pada *viral load* SARS-CoV-2 yang rendah, maka imunitas bawaan dapat menahan laju infeksi dengan menghasilkan IFN tipe 1 (interferon tipe 1) oleh sel yang terinfeksi virus, sehingga sel tersebut dan sel di sekitarnya resisten terhadap virus tersebut. Selain itu sel NK berhasil membunuh sel yang terinfeksi tersebut. Pada imunitas adaptif, antibody (imunitas humoral dan sel T sitolitik (CTL) efektif untuk mengeliminasi virus. (B) Pada *viral load* SARS-CoV-2 yang tinggi atau terdapat komorbiditas, maka imunitas bawaan hanya menghasilkan sedikit IFN tipe 1 secara lambat, serta jumlah dan fungsi sel NK berkurang. Hal ini akan menggagalkan eliminasi virus. Pada imunitas adaptif, *viral load* yang tinggi ini akan menyebabkan produksi sitokin yang berlebihan oleh sel Th1, CTL, makrofag, sehingga terjadi badai sitokin yang mengakibatkan penyakit menjadi berat. (Disarikan dari referensi: 17-22)

BAB III

RISIKO DAN STRATIFIKASI RISIKO

A. Risiko penderita reumatik autoimun untuk terinfeksi COVID-19

Studi-studi yang sudah dipublikasi saat ini terkait risiko penyintas autoimun untuk terinfeksi COVID-19 memberikan hasil yang bervariasi. Beberapa studi menunjukkan tidak adanya peningkatan risiko, namun beberapa studi menunjukkan hasil sebaliknya.²³⁻²⁷

Data di Rusia menunjukkan bahwa dari 902 pasien ICU dengan pneumonia SARS-CoV-2, prevalensi penyakit reumatik inflamasi adalah 1,1%. Angka ini tidak melebihi prevalensi pada populasi umum (1-2%). Pasien penyakit reumatik yang kritis memiliki prediktor *outcome* buruk untuk pneumonia SARS-CoV2, yaitu penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, serta obesitas, yang dapat berperan dalam terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).²⁸

Studi terkait risiko penyintas autoimun untuk terinfeksi SARS-COV2 belum banyak hingga saat ini, namun registri dari beberapa perhimpunan reumatologi seperti EULAR dan *Global Rheumatology Alliance* menunjukkan adanya *case fatality rate* 9 -15% yang lebih tinggi daripada populasi umum. Beberapa penyintas ini juga memiliki komorbiditas dan menjalani pengobatan dengan berbagai DMARD.¹³

Didapatkan 874 pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dari data Global Rheumatology Alliance. Sebagian besar pasien adalah wanita, yaitu 655 (74,94%). Terdapat 63 (7,21%) kematian. Perawatan di rumah sakit dibutuhkan oleh 356 (40,73%) pasien. Kesembuhan didapatkan pada 564 (64,53%) pasien.²⁹

Tabel 1 Penyakit Reumatik Utama pada survei Global Rheumatology Alliance. ¹³

Penyakit Reumatik Utama*	N=874
Artritis Reumatoid	337 (38.56%)
Lupus Eritematosus Sistemik	156 (17.85%)
Artritis Psoriatik	88 (10.07%)
Spondiloartritis	60 (6.86%)
Vaskulitis	58 (6.64%)
Sindrom Sjogren	38 (4.35%)
Myopati inflamasi	31 (3.55%)
Artritis inflamasi lain	32 (3.66%)
Sklerosis sistemik	27 (3.09%)
Gout	19 (2.17%)
Sarcoidosis	20 (2.29%)
Penyakit jaringan pengikat tidak terdiferensiasi	17 (1.95%)

Keterangan: *Pasien bisa mengidap lebih dari 1 penyakit

Tabel 2 Distribusi usia pada survei Global Rheumatology Alliance. ¹³

Usia	N=874
Usia < 30 tahun	55 (6.29%)
Usia 30-65 tahun	612 (70.02%)
Usia > 65 tahun	207 (23.68%)

Tabel 3. Distribusi pengobatan pada survei Global Rheumatology Alliance.¹³

Pengobatan sebelum diagnosis COVID-19	N=874
DMARD sintetis konvensional	572 (65.45%)
DMARD biologis	295 (33.75%)
Inhibitor JAK	50 (5.72%)
Antimalaria (misal: hidroksiklorokuin)	240 (27.46%)
OAINS	197 (22.54%)
Glukokortikoid	284 (32.49%)

Keterangan: *OAINS= Obat Anti Inflamasi Non-Steroid; DMARD sintetis konvensional meliputi: antimalaria, azatioprin, siklofosfamid, siklosporin, leflunomid, metotreksat, mikofenolat mofetil/asam mikofenolat, sulfasalazin, takrolimus; DMARD biologis meliputi: abatacept, belimumab, inhibitor CD-20, inhibitor IL-1, inhibitor IL-6, inhibitor IL-12/23, inhibitor IL-17, inhibitor TNF; obat lain meliputi: anti fibrotik, apremilast, IVIG, thalidomide/lenalidomide, dan lain-lain.

Tabel 4. Distribusi komorbiditas pada survei Global Rheumatology Alliance.¹³

Kondisi komorbid	N=874
Hipertensi	335 (38.33%)
Penyakit paru§	187 (21.40%)
Diabetes	153 (17.51%)
Penyakit kardiovaskular	85 (9.73%)
Obesitas, IMT 40+ kg/m ²	64 (7.32%)
Insufisiensi ginjal/ Gagal Ginjal Kronik	62 (7.09%)
Kanker	56 (6.41%)

B. Risiko COVID-19 terhadap terjadinya penyakit autoimun

Mengingat bahwa COVID-19 adalah suatu penyakit baru, maka informasi banyak berkembang. Telah dilaporkan beberapa pasien COVID-19 dalam sebuah serial kasus mengalami tromboemboli yang belakangan diidentifikasi didasari oleh antibodi antifosfolipid yaitu anti-kardiolipin dan anti- β_2 glikoprotein. Belakangan juga dilaporkan COVID-19 mencetuskan beberapa kondisi inflamasi pada anak-anak, mulai dari *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome* (PMIS) dan penyakit Kawasaki. Menariknya, beberapa laporan menyatakan pemeriksaan PCR SARS-COV2 pada pasien tersebut negatif, namun antibodi dijumpai pada pasien menandakan infeksi mungkin tereliminasi namun respons inflamasi pasca infeksi terjadi pada COVID-19 dan mungkin mencetuskan terjadinya autoimunitas/ autoinflamasi, laporan kasus ini juga dipublikasikan oleh kelompok di Paris dan telah melaporkan 16 kasus yang diberi nama Kawa-COVID-19, dengan sebagian besar pasiennya memberikan respon dengan imunoglobulin intravena.³⁰⁻³³

Infeksi dan autoimunitas memang berhubungan erat, banyak infeksi yang menjadi pencetus autoimunitas. Beberapa mekanisme dari autoimunitas yang dicetuskan oleh infeksi virus antara lain: *molecular mimicry*, *epitope spreading*, *bystander activation*, dan sel B yang *immortal*.³⁴ Kemiripan dalam patogenesis dan aspek klinis dan radiologis antara penyakit hiperinflamasi dan COVID-19 diduga dapat menjadikan SARS-CoV-2 sebagai faktor pencetus berkembangnya disregulasi autoimun dan/atau autoinflamasi secara cepat.³⁵ Studi oleh Zhou et al. (2020) menunjukkan bahwa pada 21 pasien COVID-19 yang berat, didapatkan adanya autoantibodi, yaitu anti-52 kDa SSA/antibodi Ro (20%), anti-60 kDa SSA/antibodi Ro (25%), dan *antinuclear antibody*/ANA (50%).³⁶

Hingga saat ini, masih belum ada publikasi yang melaporkan keterkaitan COVID-19 dengan kekambuhan (*flare*) dari penyakit reumatik autoimun, namun demikian kewaspadaan tetap perlu untuk mengantisipasi terjadinya kekambuhan.

Ahli reumatologi dan dokter spesialis penyakit dalam perlu mempersiapkan diri terkait kemungkinan terjadinya sindroma inflamasi pasca infeksi hingga terjadinya penyakit autoimun/autoinflamasi pasca infeksi, karena secara umum autoantibodi dijumpai beberapa tahun sebelum munculnya manifestasi klinis.

C. Risiko terkait penggunaan obat autoimun

Pasien reumatik tidak perlu menghentikan terapi yang digunakan untuk mengontrol reumatiknya, untuk menghindari keadaan flare. Terapi ini perlu disesuaikan, pada pasien yang mendapatkan imunosupresan yang memiliki riwayat kontak maupun yang diduga mengidap COVID-19.³⁸⁻⁴⁰ Data dari pasien penyakit reumatik autoimun yang dirawat di ICU mendukung rekomendasi saat ini untuk tidak menghentikan terapi.²⁸ Namun demikian, perlu dipahami oleh dokter yang menangani pasien-pasien autoimun dengan penggunaan imunomodulator/imunosupresan, bahwa obat-obatan yang diberikan secara umum meningkatkan risiko terjadinya infeksi, sehingga kewaspadaan dan pemantauan tetap perlu diterapkan pada seluruh pasien dengan penyakit autoimun, khususnya yang masih mendapatkan imunosupresan.

Hidroksiklorokuin merupakan pengobatan lupus dalam berbagai kondisi⁴¹, dan tetap direkomendasikan dalam dosis maksimal, di masa pandemi ini.³⁷ Hidroksiklorokuin dan klorokuin memiliki potensi dalam menghambat SARS Co-V 2 in vitro,⁴²⁻⁴³ namun demikian, penelitian pada manusia mengenai efikasi dan efek samping hidroksiklorokuin dalam pencegahan COVID-19 masih belum memberikan hasil yang baik.⁴⁴

Studi lebih lanjut terkait kuantifikasi risiko masing-masing DMARD masih belum ada, namun diperlukan ke depannya untuk stratifikasi risiko lebih adekuat. Saat ini telah dikembangkan stratifikasi risiko dari pengguna DMARD yang kontak/ terpapar/ terkonfirmasi COVID-19, namun belum berdasarkan dari studi epidemiologi.

D. Risiko terkait diagnostik

Metode diagnostik untuk COVID-19 berkembang pesat, mulai dari *rapid test* berbasis antibodi, *rapid test* berbasis antigen dan PCR. *Rapid test* berbasis antibodi adalah yang banyak beredar di pasaran dari berbagai produsen, namun sayangnya data sensitivitas dan spesifisitas masih terbatas. Antibodi adalah produk dari respons imun terhadap paparan antigen, terdeteksinya antibodi memerlukan waktu, IgM membutuhkan waktu 3-5 hari untuk dapat terbentuk dan dideteksi, sedangkan IgG memerlukan waktu lebih lama lagi. Perlu diketahui bagi dokter yang

kerap menggunakan imunosupresan, bahwa beberapa obat-obatan ini akan menekan produksi antibodi (yang ditujukan menekan produksi autoantibodi patogenik pada penyintas autoimun) secara tidak spesifik. Beberapa isu lainnya adalah mengenai reaksi silang antara antibodi SARS-COV2 dengan antibodi lain, termasuk autoantibodi, seperti kita ketahui autoantibodi yang terbentuk pada lupus eritematosus sistemik sangat heterogen dan mungkin menimbulkan reaksi silang. Hal ini perlu menjadi perhatian dan pertimbangan dalam melakukan interpretasi pemeriksaan imunoserologis pada COVID-19.

Pemeriksaan PCR sendiri mungkin memberikan hasil negatif palsu karena jumlah virus dalam spesimen yang sedikit (*low viral load*). Pemeriksaan antibodi dapat menilai respons imun namun memerlukan waktu untuk terjadinya serokonversi positif. Sebuah studi di Cina dilakukan untuk menguji kemungkinan reaksi silang dengan kit antibodi *Innovita Biotechnology Co, Tangshan*, Cina. Studi dilakukan dengan menggunakan serum yang dikumpulkan sejak 1 Januari 2016 hingga 30 Juni 2019 dari penyintas lupus eritematosus sistemik, artritis reumatoid, dan sindroma Sjögren sejumlah 290 subyek. Hasil studi menunjukkan dengan kit IgG dan IgM SARS-COV2 tersebut, tidak ada satupun yang terdeteksi positif, sehingga menunjukkan kemungkinan tidak adanya reaksi silang, namun perlu diingat metode ini bukanlah metode penelitian diagnostik yang terbaik.⁴⁵

Sementara itu, adanya reaksi silang dilaporkan pada infeksi coronavirus terdahulu, yaitu SARS-COV. Pada studi ini dilakukan pemeriksaan antibodi IgG dan IgM SARS-COV pada kontrol sehat, 10 penyintas sindroma Sjögren, 20 penyintas artritis reumatoid, 16 penyintas MCTD dan 58 penyintas LES. Angka positif palsu yang cukup tinggi dijumpai pada LES (19 subyek IgG+, 5 subyek IgM+, dan 11 subyek IgM+IgG+), disusul oleh MCTD (6 subyek IgG+ dan 1 subyek IgM+IgG+), sedangkan pada artritis reumatoid didapatkan 1 subyek dengan IgG+, dan pada sindroma Sjögren didapatkan 1 subyek dengan IgG+IgM+. Terlihat pada LES dan MCTD yang memang autoantibodinya lebih heterogen dibanding penyakit autoimun lainnya angka reaksi silangnya cukup tinggi.⁴⁶

BAB IV

PENATALAKSANAAN PENYAKIT REUMATIK AUTOIMUN PADA MASA PANDEMI COVID-19

Pedoman penatalaksanaan penyakit reumatik autoimun pada masa pandemi COVID-19 saat ini belum seragam di seluruh dunia. Bukti ilmiah berkualitas tinggi mengenai tatalaksana penyakit reumatik-autoimun pada masa pandemi masih belum banyak akan tetapi perlu disusun protokol pengobatan yang dapat menjadi dasar tatalaksana penyakit reumatik autoimun pada masa pandemi COVID-19 di Indonesia dengan menggunakan data yang ada sampai saat ini.⁴⁷⁻⁴⁸

Penatalaksanaan penyakit reumatik autoimun pada masa pandemik COVID-19 harus mempertimbangkan beberapa faktor penting, yakni:⁴⁹

- 1) Faktor penyakit yang mendasarinya antara lain: jenis penyakit reumatik autoimun, status diagnosis pasien (pasien baru terdiagnosis atau pasien yang sudah terdiagnosis sebelumnya), derajat aktivitas penyakit (remisi, aktivitas penyakit ringan dan stabil, aktivitas penyakit sedang, atau berat), terapi farmakologi terkait penyakit autoimun (kortikosteroid, DMARD konvensional atau DMARD biologis, OAINS, dan terapi lainnya).
- 2) Faktor risiko paparan COVID-19 pada pasien reumatik autoimun dan ada tidaknya gejala infeksi COVID-19. Secara umum pada rekomendasi ini dibagi sebagai berikut:
 1. Pasien reumatik-autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 dan tanpa risiko paparan COVID-19
 2. Pasien reumatik autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 dengan riwayat kontak erat dengan pasien *probable* atau konfirmasi COVID-19. Pasien yang masuk dalam kelompok ini sesuai dengan definisi menurut Kemenkes RI sebagai berikut:⁵⁰
 - a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus *probable* atau kasus konfirmasi COVID-19 dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
 - b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus *probable* atau konfirmasi COVID-19 (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).

- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus *probable* atau konfirmasi COVID-19 tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
 - d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat.
3. Pasien reumatik autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 tapi status infeksi belum ditentukan. Pada kelompok ini, pasien dapat mengalami gejala infeksi COVID-19 ringan atau berat sesuai dengan definisi kasus suspek dan *probable* COVID-19 menurut Kemenkes RI.⁵⁰

Definisi kasus suspek COVID-19 menurut Kemenkes RI adalah seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

- a. Orang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) DAN pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal.
- b. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA DAN pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/*probable* COVID-19.
- c. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit DAN tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

Definisi kasus *probable* COVID-19 menurut Kemenkes RI adalah kasus suspek dengan ISPA Berat/ARDS/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 DAN belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR..⁵⁰

- 4. Pasien reumatik autoimun yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan PCR.

Panduan tatalaksana farmakologi pada pasien dengan penyakit reumatik autoimun pada masa pandemik COVID-19

1. Pasien dengan penyakit reumatik autoimun tanpa gejala infeksi dan tanpa risiko paparan COVID-19

Anjuran pada pasien penyakit reumatik autoimun stabil yang tanpa infeksi atau terpapar SARS-CoV-2 selama pandemi COVID 19 adalah untuk tidak menghentikan pengobatan sebelumnya karena dapat memicu kekambuhan penyakit (*flare up*).⁴⁹

Pada pasien penyakit reumatik autoimun baru terdiagnosis, pasien stabil (kondisi remisi/ pasien dengan aktivitas penyakit ringan), maupun pasien aktif (aktivitas penyakit sedang-berat) tanpa disertai infeksi atau tanpa risiko tinggi terpapar SARS-CoV-2 maka pengobatan dengan:

- Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), ACE *inhibitor*/Angiotensin Receptor Blocker (ARB), kortikosteroid, anti malaria yaitu hidrosiklorokuin (HCQ) atau klorokuin (CQ), DMARD konvensional (sulfasalazin (SSZ), mesalazin, metotreksat (MTX), leflunomide (LEF), takrolimus, siklosporin, mofetil mikofenolat (MMF), asam mikofenolat (MPA), azatioprin (AZA), siklofosfamid (CYC)), DMARD biologis, imunoglobulin intravena (IVIG) dapat diberikan atau dilanjutkan.⁵¹
- Skrining untuk COVID-19 dengan menggunakan pemeriksaan RT-PCR diperlukan untuk memulai obat imunosupresan kuat seperti siklofosfamid atau DMARD biologis terutama pada pasien yang berada pada daerah risiko tinggi penularan COVID-19 (nilai R>1, zona merah yang ditetapkan oleh pemerintah, atau daerah transmisi lokal yang ditetapkan oleh pemerintah).⁵²
- Penggunaan kortikosteroid harus sesuai indikasi penyakit reumatik-autoimun dengan dosis efektif obat seminimal mungkin untuk mengendalikan aktivitas penyakit reumatik autoimun.⁵¹ Penghentian kortikosteroid yang sudah dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama (dosis prednisolon ≥ 5 mg atau setara selama ≥ 4 minggu) secara tiba-tiba tidak dianjurkan karena berisiko terjadi insufisiensi adrenal.⁵³⁻⁵⁴
- Pasien penyakit reumatik autoimun yang sedang mengonsumsi imunosupresan, maka dosis obat imunosupresan tidak boleh dikurangi tanpa indikasi.⁵¹
- Pada pasien baru terdiagnosis atau pasien dengan inflamasi aktif, maka DMARD konvensional dapat dimulai atau dyeskalasi.⁵¹
- Pada pasien dengan aktivitas penyakit sedang - berat yang gagal dengan terapi DMARD konvensional yang optimal, maka DMARD biologis dapat dimulai.⁵¹

2. Tatalaksana pasien dengan penyakit reumatik-autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 DAN dengan kontak erat dengan pasien *probable* atau konfirmasi COVID-19

Pada pasien reumatik autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 dan memiliki kontak erat dengan orang terkonfirmasi positif COVID-19 maka pemeriksaan diagnostik COVID-19 merupakan prioritas utama. Pada pasien yang belum dapat melakukan pemeriksaan diagnostik COVID-19 atau menunggu hasil direkomendasikan sebagai berikut:

a. Pasien yang baru terdiagnosis dengan penyakit reumatik-autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 DAN dengan kontak erat dengan pasien *probable* atau konfirmasi COVID-19

Pada pasien yang baru terdiagnosis menderita penyakit reumatik-autoimun, obat antiinflamasi non steroid, hidroksiklorokuin/klorokuin, sulfasalazine dan mesalazine dapat dimulai sesuai indikasi menurut penyakit reumatik-autoimun yang dialaminya.⁵⁵⁻⁵⁶ Obat-obatan immunosupresan (metotreksat, azatioprin, siklosporin, mofetil mikofenolat, asam mikofenolat, takrolimus, siklofosfamid) dan DMARD biologis sebaiknya tidak dimulai pada sampai terbukti tidak menderita COVID-19. Keputusan pemberian kortikosteroid serta penentuan dosis kortikosteroid pada pasien reumatik autoimun tanpa gejala infeksi namun memiliki kontak erat dengan pasien positif COVID-19 dan baru terdiagnosis penyakit reumatik autoimun perlu mempertimbangkan faktor risiko infeksi individu dan derajat berat penyakit reumatik-autoimun yang dialami pasien. Pertimbangan pemberian kortikosteroid dosis tinggi atau pulse dose untuk kasus berat dan mengancam nyawa harus dilakukan secara kasus per kasus.

b. Pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan aktivitas penyakit remisi/stabil tanpa gejala infeksi COVID-19 DAN dengan kontak erat dengan pasien *probable* atau konfirmasi COVID-19

Pada pasien penyakit reumatik-autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 dan dengan kontak erat positif COVID-19 yang menderita penyakit reumatik-autoimun dalam kondisi remisi atau aktivitas penyakit rendah maka obat antiinflamasi nonsteroid, hidroksiklorokuin/klorokuin, sulfasalazine dan mesalazine dapat dilanjutkan.^{51,54,56-57} Obat-

obat immunosupresan (metotreksat, azatioprin, siklosporin, mofetil mikofenolat, asam mikofenolat, takrolimus, siklofosfamid) dan DMARD biologis harus dihentikan terlebih dahulu sampai pasien terbukti negatif COVID-19^{49,51,58–60}

Apabila pasien mengonsumsi kortikosteroid maka dosis kortikosteroid perlu diturunkan bertahap sampai dosis terkecil yang masih dapat mengendalikan penyakit. Penurunan dosis kortikosteroid perlu dilakukan bertahap dan tidak diperbolehkan menghentikan kortikosteroid mendadak untuk menghindari krisis adrenal dan mencegah peningkatan aktivitas penyakit.⁵⁷

c. Pasien penyakit reumatik-autoimun dengan penyakit masih aktif atau meningkat tanpa gejala infeksi COVID-19 DAN dengan kontak erat dengan pasien *probable* atau konfirmasi COVID-19

Pada pasien penyakit reumatik-autoimun tanpa gejala infeksi COVID-19 DAN dengan kontak erat positif COVID-19 yang menderita penyakit reumatik-autoimun dalam kondisi aktivitas penyakit meningkat atau belum terkontrol maka obat antiinflamasi nonsteroid, hidroksiklorokuin/klorokuin, sulfasalazine dan mesalazine dapat dilanjutkan atau dimulai. Obat immunosupresan (metotreksat, azatioprin, siklosporin, mofetil mikofenolat, asam mikofenolat, takrolimus, siklofosfamid) dan DMARD biologis tidak dapat diberikan sampai pasien terbukti negatif COVID-19.^{51,57,60} Pemberian kortikosteroid atau peningkatan dosis kortikosteroid untuk mengendalikan aktivitas penyakit reumatik-autoimun perlu mempertimbangkan faktor risiko infeksi individual dan beratnya manifestasi penyakit reumatik-autoimun yang terjadi secara kasus per kasus.

3. Tatalaksana pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui (kasus suspek dan *probable*)

Pada pasien reumatik autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 baik gejala ringan maupun berat namun status infeksi belum diketahui, pemeriksaan diagnostik COVID-19 untuk memastikan status infeksi merupakan prioritas yang harus dilakukan. Pada pasien yang masih menunggu hasil diagnosis infeksi COVID-19 direkomendasikan sebagai berikut:

a. Pasien yang baru terdiagnosis dengan penyakit reumatik-autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui

Pada pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui yang baru terdiagnosis dengan penyakit reumatik-autoimun, maka:

- OAINS dapat diberikan sebagai bagian dari terapi penyakit reumatik autoimun namun jika pasien tersebut memiliki gejala COVID-19 yang berat dengan manifestasi respiratori, kardial, gastrointestinal, atau ginjal berat, maka pemberian OAINS perlu dihentikan karena prognosis yang buruk dan pemberian OAINS dapat menyebabkan perburukan gejala tersebut.^{51,61-64}
- Pada pasien reumatik autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 yang ringan namun status infeksi COVID-19 belum diketahui kortikosteroid dapat diberikan dengan dosis efektif terkecil sesuai aktivitas penyakit reumatiknya. Pada pasien reumatik autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 yang berat namun status infeksi belum diketahui, dosis kortikosteroid harus mempertimbangkan kondisi klinis kasus per kasus serta rasio manfaat-risiko setiap pasien.
- DMARD konvensional yang dapat diberikan adalah HCQ. DMARD konvensional dan imunosupresan lain dapat diberikan setelah terbukti tidak menderita COVID-19 dan infeksi lain sudah terkendali.^{49,60}
- Pemberian anti IL-6 untuk penatalaksanaan penyakit reumatik-autoimun dapat diberikan setelah terbukti tidak terinfeksi COVID-19. Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang diduga menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi yang dikeluarkan oleh IRA.⁶⁵ DMARD biologis lain dapat diberikan setelah terbukti tidak menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{49,60}
- IVIG dapat diberikan jika dibutuhkan sesuai indikasi penyakit reumatik-autoimun yang mendasarinya.
- ACE inhibitor dan ARB boleh diberikan.⁶⁶⁻⁶⁸

b. Pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan aktivitas penyakit remisi/stabil dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui

Pada pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui dengan penyakit reumatik-autoimun dalam kondisi aktivitas penyakit remisi/stabil, maka:

- Terapi OAINS dapat diberikan sebagai bagian dari terapi penyakit reumatiknya. Namun, jika pasien tersebut memiliki gejala COVID-19 yang berat seperti manifestasi respiratori, kardial, gastrointestinal, dan ginjal berat, maka pemberian OAINS perlu dihentikan karena prognosis yang buruk dan pemberian OAINS dapat menyebabkan perburukan gejala tersebut.
- Pada pasien reumatik autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui kortikosteroid dapat diberikan dengan dosis efektif terkecil yang dapat mengendalikan aktivitas penyakit reumatik autoimunnya dan diupayakan dilakukan tapering-off dosis kortikosteroid secara bertahap.
- DMARD konvensional yang dapat diberikan adalah HCQ. DMARD konvensional dan imunosupresan lain dapat diberikan setelah terbukti tidak menderita COVID-19 dan infeksi lain sudah terkendali.^{49,60}
- Pemberian anti IL-6 untuk penatalaksanaan penyakit reumatiknya dapat diberikan setelah terbukti tidak terinfeksi COVID-19. Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi yang dikeluarkan oleh IRA (terlampir). DMARD biologis lain baru dapat diberikan lagi setelah pasien terbukti tidak menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{49,60}
- ACE inhibitor dan ARB boleh diberikan.

c. Pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan penyakit masih aktif atau meningkat dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui

Pada pasien dengan penyakit reumatik-autoimun dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi COVID-19 belum diketahui dengan penyakit reumatik-autoimun masih aktif atau aktivitas penyakit meningkat (*flare*), maka:

- OAINS dapat diberikan sebagai bagian dari terapi penyakit reumatiknya. Namun, jika pasien tersebut memiliki gejala COVID-19 yang berat seperti manifestasi respiratori, kardial, gastrointestinal, dan ginjal berat, maka pemberian OAINS perlu dihentikan karena

prognosis yang buruk dan pemberian OAINS dapat menyebabkan perburukan gejala tersebut.

- Peningkatan dosis kortikosteroid atau pemberian kortikosteroid dosis tinggi/pulse dose dilakukan dengan mempertimbangkan kondisi klinis kasus per kasus serta rasio manfaat-risiko setiap pasien.
- DMARD konvensional yang dapat diberikan adalah HCQ. DMARD konvensional dan imunosupresan lain dapat diberikan setelah terbukti tidak menderita COVID-19 dan infeksi lain sudah terkendali.^{49,60}
- DMARD biologis yang dapat diberikan sesuai dengan indikasi penyakit reumatik autoimun adalah anti IL-6. Pemberian anti IL-6 untuk penatalaksanaan penyakit reumatiknya dapat diberikan setelah terbukti tidak terinfeksi COVID-19. Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi yang dikeluarkan oleh IRA.⁶⁵ DMARD biologis lain baru dapat diberikan terbukti tidak menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{49,60}
- IVIG dapat diberikan jika diperlukan sesuai indikasi penyakit reumatik-autoimun yang mendasarinya.
- ACE inhibitor dan ARB boleh diberikan.

4. Tatalaksana pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan penyakit reumatik-autoimun

a. Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang baru terdiagnosis dengan penyakit reumatik-autoimun

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang baru terdiagnosis dengan penyakit reumatik-autoimun, maka:

- Terapi OAINS dapat diberikan sebagai bagian dari terapi penyakit reumatiknya. Namun, jika pasien tersebut memiliki gejala COVID-19 yang berat dengan manifestasi respiratori, kardial, gastrointestinal, dan ginjal berat, maka pemberian OAINS perlu dihentikan karena prognosis yang buruk dan pemberian OAINS dapat menyebabkan perburukan gejala tersebut.
- Kortikosteroid dapat diberikan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang asimtomatik atau dengan gejala infeksi ringan-sedang dengan dosis efektif terkecil sesuai aktivitas

penyakit reumatiknya. Pada pasien COVID-19 dengan gejala infeksi berat, penentuan dosis kortikosteroid mempertimbangkan kondisi klinis kasus per kasus serta risk-benefit ratio setiap pasien.

- DMARD konvensional yang dapat diberikan adalah HCQ. DMARD konvensional lain dapat diberikan setelah terbukti tidak lagi menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{49,60}
- DMARD biologis yang dapat diberikan adalah anti IL-6. Pemberian anti IL-6 untuk penatalaksanaan penyakit reumatiknya dapat diberikan setelah infeksi COVID-19 selesai. Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi yang dikeluarkan oleh IRA (terlampir). DMARD biologis lain baru dapat diberikan setelah terbukti tidak lagi menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{49,60}
- IVIG dapat diberikan jika dibutuhkan sesuai indikasi penyakit reumatik-autoimun yang mendasarinya.
- ACE inhibitor dan ARB boleh diberikan.

b. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan penyakit reumatik-autoimun yang remisi/stabil

- OAINS dapat dilanjutkan sebagai bagian dari terapi penyakit reumatiknya. Namun, jika pasien tersebut memiliki gejala COVID-19 yang berat seperti manifestasi respiratori, kardial, gastrointestinal, dan ginjal berat, maka pemberian OAINS perlu dihentikan karena prognosis yang buruk dan pemberian OAINS dapat menyebabkan perburukan gejala tersebut.
- Kortikosteroid dapat dilanjutkan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan mengusahakan tapering-off ke dosis efektif terkecil sesuai aktivitas penyakit reumatiknya.
- DMARD konvensional yang dapat diberikan adalah HCQ. DMARD konvensional dan imunosupresan lain dapat diberikan setelah terbukti tidak lagi menderita COVID-19 dan infeksi lain sudah terkendali.^{49,60}
- Pemberian anti IL-6 untuk penatalaksanaan penyakit reumatiknya dapat diberikan setelah terbukti tidak terinfeksi COVID-19. Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi yang

dikeluarkan oleh IRA.⁶⁵ DMARD biologis lain baru dapat diberikan setelah terbukti tidak lagi menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{49,60}

- ACE inhibitor dan ARB boleh diberikan.

c. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan penyakit reumatik-autoimun dengan penyakit masih aktif atau meningkat

- OAINS dapat dilanjutkan sebagai bagian dari terapi penyakit reumatiknya. Namun, jika pasien tersebut memiliki gejala COVID-19 yang berat seperti manifestasi respiratori, kardial, gastrointestinal, dan ginjal berat, maka pemberian OAINS perlu dihentikan karena prognosis yang buruk dan pemberian OAINS dapat menyebabkan perburukan gejala tersebut.^{3,13–15}
- Kortikosteroid dapat dilanjutkan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan mengusahakan tapering-off ke dosis efektif terkecil sesuai aktivitas penyakit reumatiknya
- Pada pasien COVID-19 dengan manifestasi penyakit reumatik-autoimun berat, peningkatan dosis kortikosteroid atau pemberian kortikosteroid dosis tinggi/pulse dose untuk *life saving* dilakukan dengan mempertimbangkan kondisi klinis kasus per kasus serta rasio manfaat-risiko setiap pasien.
- DMARD konvensional yang dapat diberikan adalah HCQ. DMARD konvensional dan imunosupresan lain dapat diberikan kembali setelah terbukti tidak lagi menderita COVID-19 dan infeksi lain sudah terkendali.^{9,12}
- Pemberian anti IL-6 untuk penatalaksanaan penyakit reumatiknya dapat diberikan setelah terbukti tidak terinfeksi COVID-19. Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi yang dikeluarkan oleh IRA.⁶⁵ DMARD biologis lain baru dapat diberikan setelah terbukti tidak lagi menderita COVID-19 dan infeksi lain teratasi.^{9,12}
- IVIG dapat diberikan jika dibutuhkan sesuai indikasi penyakit reumatik-autoimun yang mendasarinya.
- ACE inhibitor dan ARB boleh diberikan.

Tabel 5. Rekomendasi tatalaksana farmakologi penyakit reumatik autoimun pada masa pandemi COVID-19

No	Nama obat	Pasien tanpa gejala infeksi COVID-19 dan tanpa kontak erat kasus COVID-19			Pasien tanpa gejala infeksi dengan kontak erat positif COVID-19			Pasien dengan gejala infeksi COVID-19 namun status infeksi belum terkonfirmasi			Pasien terkonfirmasi COVID-19		
	Aktivitas penyakit reumatik-autoimun	Pasien baru	Remisi /low disease activity	Moderate -high disease activity	Pasien baru	Remisi /low disease activity	Moderate -high disease activity	Pasien baru	Remisi /low disease activity	Moderate -high disease activity	Pasien baru	Remisi /low disease activity	Moderate -high disease activity
1.	NSAID										@		
2.	Kortikosteroid		^	^	\$	^	#	\$	^	#	\$	^	#
3.	HCQ/CQ												
4.	Methotrexate												
5.	Sulfasalazine												
6.	Leflunomide												
7.	MMF												
8.	MPA												
9.	Azathioprin												
10.	Siklosporin												
11.	Siklofosfamid												
12.	Anti TNF- α												
13.	Anti IL-6							+	+	+	+	+	+
14.	Anti IL-17												
15.	Anti IL-12/23												
16.	Rituximab												
17.	IVIG												
18.	Takrolimus												
19.	Mesalazin												
20.	ACEI/ARB												

Warna hijau: obat-obatan dapat diberikan/dilanjutkan

Warna kuning: pemberian obat-obatan mempertimbangkan rasio manfaat-risiko kasus per kasus

Warna merah: obat dihentikan atau tidak boleh dimulai sampai pasien terbukti tidak menderita COVID-19

^ Pada pasien yang sedang menggunakan kortikosteroid, diusahakan dengan dosis seminimal mungkin yang masih dapat mengendalikan aktivitas penyakitnya

\$ Pemberian kortikosteroid pada pasien baru mempertimbangkan kondisi klinis setiap pasien dan rasio manfaat-risiko

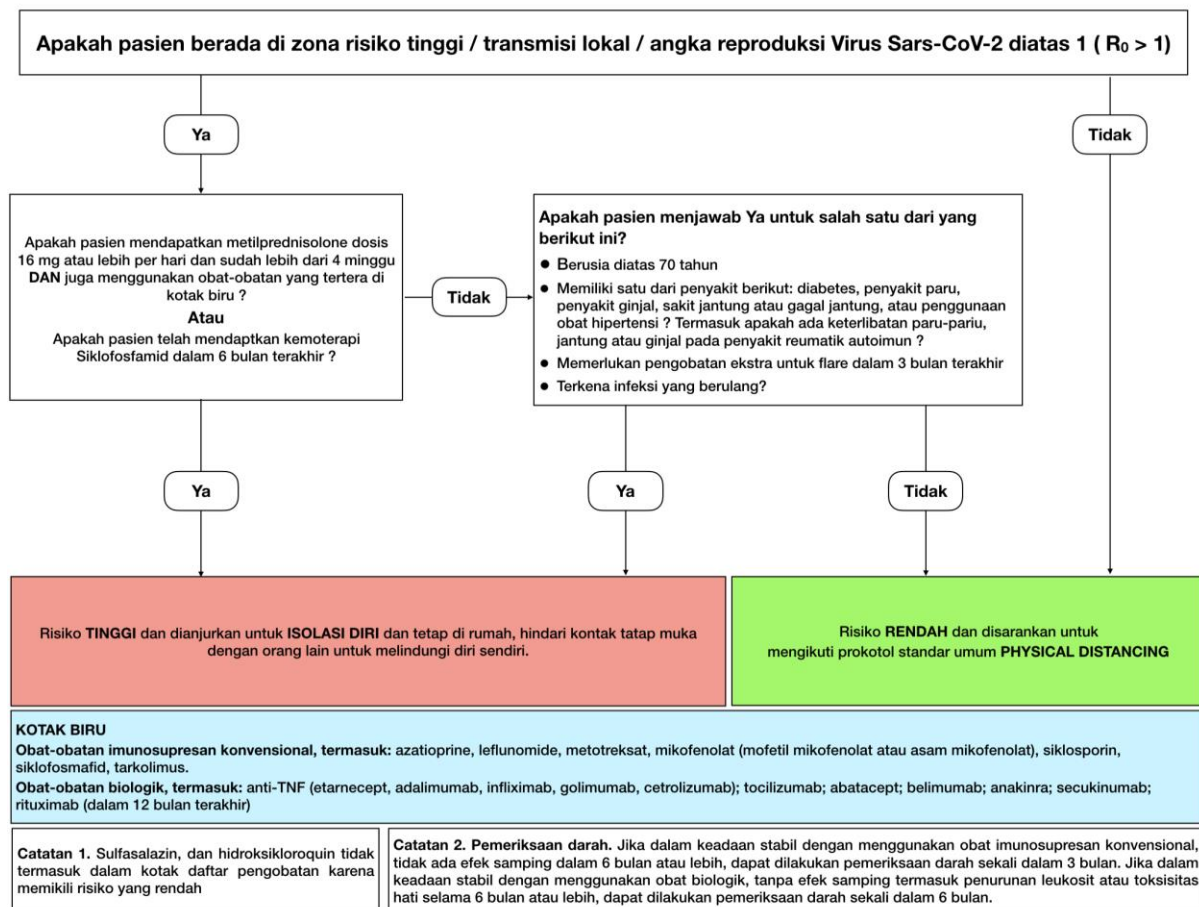
Eskalasi dosis kortikosteroid (dan pemberian steroid dosis tinggi/pulse dose) dapat diberikan dengan mempertimbangkan kondisi klinis serta rasio manfaat-risiko

@ Pemberian OAINS pada kasus COVID-19 terkonfirmasi tanpa gejala atau dengan gejala ringan-sedang diperbolehkan. Pemberian OAINS pada kasus COVID-19 konfirmasi dengan gejala respirasi berat mempertimbangkan kondisi klinis serta rasio manfaat-risiko.

+ Pemberian anti IL-6 pada pasien reumatik-autoimun yang menderita COVID-19 dan mengalami badai sitokin mengacu pada rekomendasi IRA

BAB V ALUR RUJUKAN

A. Pencegahan terhadap risiko terpapar Infeksi Covid-19 pada pasien penyakit reumatik autoimun



Gambar 2 Alur Pencegahan Terjangkit SARS-CoV-2 pada pasien Penyakit Reumatik Autoimun
Dimodifikasi dari NHS Cambridge University Hospital Coronavirus/ COVID 19 risk advice for patients on immune-suppressing medications.^{51,69}

Berdasarkan gambar alur di atas, pasien reumatik autoimun yang dalam risiko tinggi untuk menunda kontrol ke poliklinik reumatologi ataupun praktek dokter spesialis penyakit dalam –

konsultan reumatologi. Dan dapat diwakilkan oleh anggota keluarga satu rumah untuk mendapatkan obat rutin yang harus dikonsumsi.⁷⁰

Namun, apabila pasien memiliki risiko rendah dan memiliki gejala *flare* yang tidak dapat ditunda dianjurkan untuk tetap kontrol melalui *telemedicine* (bila fasilitas tersedia) ataupun langsung datang ke poliklinik reumatologi dengan tetap berpedoman dengan protokol *standar social distancing*.⁷¹

Keadaan yang lebih serius yang dianjurkan untuk segera datang ke rumah sakit jika:⁶⁹

- Rasa sakit yang semakin meningkat dan gejala yang semakin memburuk yang tidak respon terhadap terapi konservatif atau obat-obatan yang diberikan.
- Tidak enak badan secara sistemik (demam, penurunan berat badan)
- Nyeri pada malam hari yang mengganggu tidur oleh karena peningkatan rasa nyeri dan /atau kesulitan tidur terlintang.

Tanda-tanda yang diharuskan langsung untuk di konsulkan ke subspesialis Reumatologi bila:⁶⁹

- **Sinovitis persisten** (mis. sendi yang membengkak dan terasa panas), terutama di sendi-sendi tangan (metakarpalpalangeal atau proximal interphalangeal) dan / atau kaki, dan juga bila pasien mengeluhkan kekakuan sendi pada saat pagi hari dengan durasi yang lebih dari 30 menit, walaupun dengan hasil fase akut reaktan (*C-reactive protein* – CRP atau laju endap darah - LED) normal dan antibodi *cyclic citrullinated peptide* (anti-CCP) atau rheumatoid factor (RF) negatif.
- **Dugaan penyakit jaringan ikat autoimun onset baru (misalnya lupus, scleroderma) atau vaskulitis.** Gejalanya meliputi manifestasi ekstraartikular seperti ruam, Raynaud's (perubahan warna pada ujung tangan dan / atau kaki yang memutih - biru dan / atau merah bila terpapar dingin), sariawan dan / atau gejala sicca (mata / mulut kering) yang berhubungan dengan artritis inflamasi
- **Mialgia**, yang mempengaruhi bahu dan panggul dengan pola simetris, terutama pada area proximal tubuh yang memberat pada pagi hari dan disertai kaku lebih dari 30 menit, dan disertai dengan peningkatan fase akut reaktan (LED atau CRP). Mungkin suatu *polymyalgia rheumatica* (PMR); pada seseorang dengan usia lebih dari 50 tahun, atau

myositis: pada usia berapapun, dan biasanya disertai dengan kelemahan anggota gerak dan peningkatan kadar *creatinine kinase* (CK).

- **Nyeri kepala onset baru** timbul terutama pada temporalis dengan atau tanpa gejala yang terkait seperti klaudikasio rahang, nyeri di rahang atau lidah, gejala visual **dan** disertai dengan peningkatan respons fase akut reaktan (LED atau CRP) pada seseorang yang biasanya berusia di atas 50 tahun. Kemungkinan giant cell arteritis.
- **Dugaan nyeri tulang belakang inflamasi.** Gejala kekakuan di pagi hari yang berkepanjangan, rasa sakit menjalar ke bokong dan / atau sakit pada malam hari. Dapat disertai ataupun tidak disertai dengan psoriasis, penyakit radang mata (uveitis, iritis) dan / atau penyakit radang usus (*inflammatory bowel diseases* - IBD).
- **Arthritis septik.** Jika seseorang merasa tidak sehat, dengan atau tanpa demam, dengan tanda dan gejala berupa sendi yang nyeri, bengkak dan terasa panas serta adanya restriksi gerakan sendi yang terjadi tiba-tiba, maka harus disangkakan suatu arthritis septik sampai terbukti tidak.

B. Petunjuk Preventif infeksi Covid-19 untuk individu risiko tinggi di rumah/ lingkungan

Target populasi yang akan dilakukan perlindungan khusus yaitu individu yang memiliki risiko tinggi kematian akibat infeksi SARS Cov-2 terutama dipengaruhi umur dan ada tidaknya komorbid. Tabel dibawah ini merupakan kriteria inklusi populasi mana yang sebaiknya dilakukan perlindungan khusus terhadap infeksi Covid-19 meskipun belum banyak bukti bahwa yang tertera pada kriteria inklusi tersebut akan selalu menyebabkan gejala Covid-19 yang berat. Manifestasi klinik Covid-19 pada anak sepertinya lebih ringan daripada orang dewasa dan kasus kematian menurun berdasarkan mudanya umur. Namun hati-hati pada anak yang mengalami malnutrisi mungkin menyebabkan perburukan Covid-19.⁷²

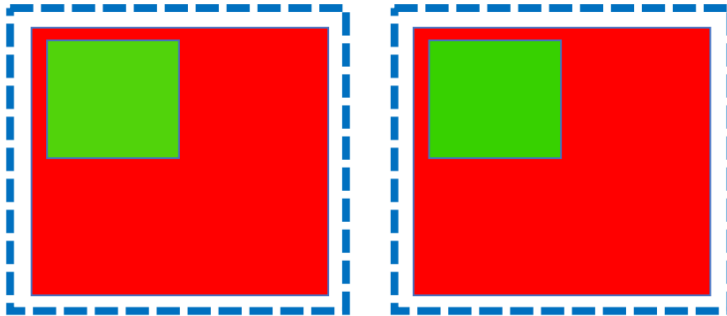
Kriteria inklusi (Risiko tinggi)	Bukti terkini berhubungan dengan Covid-19
Umur ≥ 60 tahun	Risiko kematian meningkat seiring umur, terutama umur ≥ 70 tahun. Kami menyarankan umur ≥ 60
Penyakit tidak menular	Hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular berhubungan dengan risiko Covid-19 berat dan kematian. Rekomendasi terkini untuk risiko Covid19 tertuju pada pasien penyakit paru kronik, seperti PPOK dan asma, pasien CKD, dan pasien kanker (leukemia, limfoma, dan myeloma) yang telah atau sedang diberikan kemoterapi
HIV	Tidak ada bukti pasien HIV berisiko tinggi terinfeksi Covid-19, namun pasien dengan HIV positif sangat berisiko untuk terjadi infeksi lain.
TBC	TBC aktif maupun laten meningkatkan risiko infeksi covid-19 dan peningkatan derajat severitas.
Kehamilan	Belum ada bukti kehamilan meningkatkan risiko severitasi covid-19, namun kehamilan dengan malnutrisi sebaiknya diperlukan kewaspadaan terhadap risiko severitas
Imunodefisiensi / penggunaan obat imunosupresan	Belum ada bukti imunodefisiensi meningkatkan risiko severitas covid-19, namun imunodefisiensi atau pasien dengan terapi imunosupresif (seperti steroid dosis tinggi) sebaiknya diwaspadai
Infeksi kronik	Belum ada bukti infeksi kronik (hepatitis B dan C) meningkatkan risiko severitas covid-19, namun hepatitis B dan C sebaiknya diwaspadai

Upaya yang dapat dilakukan di lingkungan

1. Di rumah tangga

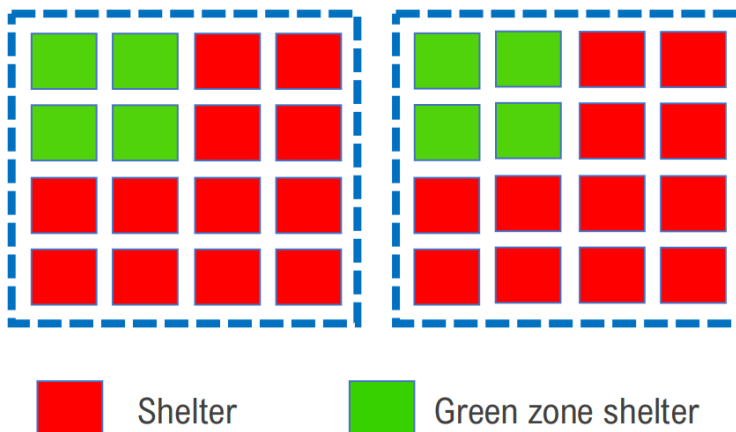
Di rumah tangga, sebaiknya pasien risiko tinggi diberikan ruangan khusus dimana anggota keluarga yang lain tidak boleh masuk di ruangan tersebut. Warna hijau

menunjukkan ruangan khusus risiko tinggi. Bila keluar dari ruangan khusus tersebut (dari hijau ke merah) maka sebaiknya disaat anak-anak sedang tidur dan sebisa mungkin meminimalkan keluar dari area tersebut. Ruang isolasi khusus tersebut dapat satu atau banyak ruangan dalam satu rumah.⁷²



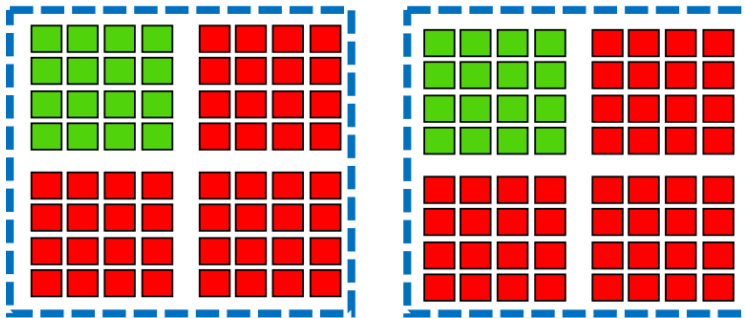
2. Antar lingkungan tetangga

Di lingkungan tetangga (maksimal 5-10 rumah) dilakukan deteksi mana saja individu risiko tinggi. Bila terdapat individu risiko tinggi (warna hijau) maka dilakukan isolasi khusus dimana individu yang bukan risiko tinggi (warna merah) tidak boleh masuk ke rumah individu risiko tinggi. Individu risiko tinggi (hijau) sebaiknya meminimalkan diri untuk masuk area merah.⁷²



3. Antar sektor

Pada lintas sektor juga dilakukan pendataan individu mana yang berisiko tinggi dan pembatasan daerah sebaiknya dilakukan agar individu yang bukan risiko tinggi (warna merah) tidak masuk ke area risiko tinggi (warna hijau). Individu di area hijau tidak boleh masuk ke area merah.⁷²



Upaya suportif

1. Distributif komoditas

Distribusi barang maupun makanan diatur oleh rumah tangga (point 1) maupun diatur oleh lintas lingkungan atau sektor (point 2 dan 3).⁷²

2. Kesehatan

Pemeriksaan kesehatan dapat dilakukan dengan mobile clinic dan juga masyarakat. Namun perlu diperhatikan masyarakat yang memiliki gejala covid-19 sebaiknya tidak berinteraksi atau meminimalkan interaksi dengan orang lain hingga diagnosis ditegakkan apakah covid-19 atau bukan.⁷²

DAFTAR PUSTAKA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
3. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23.
4. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, *et al.* Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020;382:872-4.
5. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, *et al.* Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-1.

6. Wu JT, Leung K, Leung GM. Now casting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019- nCoV outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study. *Lancet* 2020;395:689-97.
7. WHO COVID-19 situation report-146. 2020 [internet]. [cited 2020 july 8]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200614-covid-19-sitrep-146.pdf?sfvrsn=5b89bdad_6
8. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Data sebaran tanggal 8 Juli 2020 [internet]. [cited 2020 july 8]. Available from: <https://covid19.go.id/>
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama>. 2020.4683.
10. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant Centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20))
11. Saglietto A, D'Ascenzo F, Zoccai GB, De Ferrari GM. COVID-19 in Europe: the Italian lesson. *Lancet*. 2020;395(111):0–1.
12. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34. <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>.
13. Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 global rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat Rev Rheumatol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0418-0>.
14. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, Park KS, Park YJ. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:199
15. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S, Xia, P., Cao, W., Jiang, W., et al. 2020. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 382, e38.
16. Viner et al 2020: Viner, RM. Whittaker E. 2020. Kawasaki-like disease: emerging complication during COVID-19 pandemic. *Lancet*;395. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S01406736(20)31129-6).
17. Li, X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Analysis*.(10);2:102-108

18. Maggo S, Dhull P, Dubey AP, Brashier D, Karan A, Singh NK, Joshi K. 2020. Cytokine storm syndrome in COVID-19: Diagnosis and management strategies. *Int J Health Sci Res.*(10);5.
19. Jin Y, Lu W. 2020. Mesenchymal stem cells as a potential treatment for critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Stem cells Trans Med.*DOI:10.1002/sctm.20-0083
20. Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, Chen P, Gillete N, Langat P, Said J, et al. 2020. Snapshot:COVID-19. *Cell.* DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.013.
21. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘cytokine storm’ in COVID-19. *J Infect.*(80):607-6013
22. Schett G, Sticherling M, Neurath F. 2020. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.*20:271-272.
23. Michelena, X., Borrell, H., López-Corbeto, M., López-Lasanta, M., Moreno, E., Pascual-Pasto, et al.2020. Incidence of COVID-19 in a cohort of adult and paediatric patients with rheumatic diseases treated with targeted biologic and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin. Arthritis Rheum.*
24. Emmi, G., Bettiol, A., Mattioli, I., Silvestri, E., Scala, G. Di, Urban, M.L., Vaglio, A., Prisco, D., 2020. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 102575.
25. Monti, S., Balduzzi, S., Delvino, P., Bellis, E., Quadrelli, V.S., Montecucco, C., 2020. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 79, 667–668.
26. Licciardi, F., Giani, T., Baldini, L., Favalli, E.G., Caporali, R., Cimaz, R., 2020. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: A review from a highly affected country. *Pediatr. Rheumatol.* 18, 1–7.
27. Tomelleri, A., Sartorelli, S., Campochiaro, C., Baldissera, E.M., Dagna, L., 2020. Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey. *Ann. Rheum. Dis.*
28. Moiseev, S., Avdeev, S., Brovko, M., Yavorovskiy, A., Novikov, P.I., Umbetova, K., Akulkina, L., Tsareva, N., Fomin, V., 2020. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann. Rheum. Dis.* 2, annrheumdis-2020-217676.
29. WHO Corona Virus (COVID-19) Dash board. [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://rheum-covid.org/updates/combined-data.html>.

30. Jones, V.G., Mills, M., Suarez, D., Hogan, C.A., Yeh, D., Bradley Segal, J., Nguyen, E.L., Barsh, G.R., Maskatia, S., Mathew, R., 2020. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr.* 10.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Pediatric Healthcare Providers. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Information for Pediatric Healthcare Providers. [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric_hcp.html.
32. Steenhuysen, J. Children with COVID-19 Have Rare Inflammatory Syndrome. [Internet]. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.the-rheumatologist.org/article/3-u-s-children-with-covid-19-have-rare-inflammatory-syndrome/?singlepage=1>
33. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS- CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa- COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;0:1–8.
34. Smatti, M.K., Cyprian, F.S., Nasrallah, G.K., Al Thani, A.A., Almishal, R.O., Yassine, H.M., 2019. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses* 11, 1–18.
35. Caso, F., Costa, L., Ruscitti, P., Navarini, L., Del Puente, A., Giacomelli, R., Scarpa, R., 2020. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun. Rev.* 19, 2019–2020.
36. Zhou, Y., Han, T., Chen, J., Hou, C., Hua, L., He, S., Guo, Y., Zhang, S., Wang, Y., Yuan, J., Zhao, C., Zhang, J., Jia, Q., Zuo, X., Li, J., Wang, L., Cao, Q., Jia, E., 2020. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* cts.12805.
37. American College of Rheumatology COVID-19 Guidance Task Force, 2020. COVID-19 Clinical Guidance for Patients with Rheumatic Diseases, American College of Rheumatology. Atlanta
38. Matucci-Cerinic, M., Bruni, C., Allanore, Y., Clementi, M., Dagna, L., Damjanov, N.S., De Paulis, A., Denton, C.P., Distler, O., Fox, D., Furst, D.E., Khanna, D., Krieg, T., Kuwana, M., Lee, E.B., Li, M., Pillai, S., Wang, Y., Zeng, X., Taliani, G., 2020. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann. Rheum. Dis.* 1–3.
39. NHS England, 2020a. Clinical guide for the management of Rheumatology patients during the coronavirus pandemic, Nhs.

40. NHS England, 2020b. Clinical guide for the management of patients with musculoskeletal and rheumatic conditions on corticosteroids during the coronavirus pandemic, Nhs.
41. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik ISBN Perhimpunan Reumatologi Indonesia 9.
42. Liu, J., Cao, R., Xu, M., Wang, X., Zhang, H., Hu, H., Li, Y., Hu, Z., Zhong, W., Wang, M., 2020. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 6, 6–9.
43. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., Xiao, G., 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271.
44. Hernandez, A. V, Roman, Y.M., Pasupuleti, V., Barboza, J.J., White, C.M., 2020. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann. Intern. Med.*
45. Teng, J., Dai, J., Su, Y., Zhou, Z., Chi, H., Wan, L., Meng, J., Wang, Z., Wang, F., Ma, Y., Hu, Q., Cheng, X., Liu, H., Ye, J., Shi, H., Sun, Y., Yang, C., Wang, X., 2020. Correspondence Detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol.* 9913, 2019–2020.
46. Wang, Y., Sun, S., Shen, H., Jiang, L., Zhang, M., Xiao, D., Liu, Y., Ma, X., Zhang, Y., Guo, N., Jia, T., 2004. Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 1, 304–307.
47. Chattopadhyay A, Mishra D, Sharma V, Naidu G, Sharma A. Coronavirus Disease - 19 and Rheumatological Disorders : A Narrative Review. *Indian J Rheumatol.* 2020;122–9.
48. Misra DP. Rheumatologists ' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020;19.
49. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Antivalle M, Salaffi F, Atzeni F, Maconi G, et al. How to handle patients with autoimmune rheumatic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era: An expert opinion. *Autoimmun Rev.* 2020;(January).
50. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). [Internet]. 2020 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/view/20031700001/Dokumen-Resmi-dan-Protokol-Penanganan-COVID-19.html>.
51. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Adult Patients with

Rheumatic Disease During the COVID-19 Pandemic [Internet]. 2020 [cited 2020 May 25].p. 1–33. Available from: <https://www.rheumatology.org/Announcements#ClinicalGuidance>

52. Zingonea F, Buda A, Savarino EV. Screening for active COVID-19 infection and immunization status prior to biologic therapy in IBD patients at the time of the pandemic outbreak. *Digestive and Liver Disease* 2020;52:604–5.
53. NHS. Clinical guide for the management of patients with musculoskeletal and rheumatic conditions on corticosteroids during the coronavirus pandemic. 2020.
54. NHS. Clinical guide for the management of Rheumatology patients during the coronavirus pandemic. 2020.
55. Schulze-Koops H, Specker C, Iking-Konert C, Holle J, Moosig F, Krueger K. Preliminary recommendations of the German Society of Rheumatology (DGRh eV) for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases during the SARS- - Covid-19 pandemic. *Ann Rheum Dis.* 2020;0(0):1–2.
56. Chapter of Rheumatologists College of Physicians Singapore. Guidance on covid-19. 2020.
57. NICE. COVID-19 rapid guideline : rheumatological autoimmune , inflammatory and metabolic bone disorders. 2020.
58. Mao R, Liang J, Shen J, Ghosh S, Zhu L-R, Yang H, et al. Implications of COVID-19 for patients with pre-existing digestive diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(May):425–7.
59. Australian Rheumatology Association. COVID 19 and advice for patients on Immune-suppressing medications. 2020.
60. Cerinic MM-, Bruni C, Allanore Y, Clementi M, Dagna L, Damjanov NS, et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic : World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:724–7.
61. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
62. Shaobi Shi, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;(March 2020):1–8.

63. Wang D, HU B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;(February 2020):1–9.
64. WHO. COVID-19 and NCDs: The use of Non-steroidal anti- inflammatory drugs (NSAID) in patients with COVID-19. 2020;(April):8–10.
65. IRA. Rekomendasi Pemberian Tocilizumab pada Penyakit Inflamasi dengan Badai Sitokin. *Jakarta*; 2020.
66. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-1681
67. American Heart Association. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
68. Rico-mesa JS, White A, Anderson AS, Rico-mesa JS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI / ARB. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(31):20–3.
69. NHS England and NHS Improvement coronavirus. Urgent and emergency musculoskeletal conditions requiring onward referral. [Internet]. [cited 2020 May 21]. Available from: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/urgent-emergency-msk-conditions-requiring-onward-referral-23-march-2020-updated.pdf>
70. Price E, MacPhie E, Kay L, Lanyon P, Griffiths B, Holroyd C, et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin Med (Northfield Il).* 2020;20(3):256–61.
71. Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):19–21.
72. Favas C. Guidance for the prevention of COVID-19 infections among high-risk individuals in camps and camp-like settings. 2020. London School of Hygiene and Tropical Medicine.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

LAMPIRAN I

Nomor : 163/PBIRA/IV/2020 Jakarta, 14 April 2020

Lampiran : Referensi

Perihal : Pemberian Tocilizumab (@Actemra) Pada Penyakit Inflamasi

Dengan Badai Sitokin

Kepada Yth,

1. Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) RI
2. Direktur Jenderal Pelayanan Kesehatan KEMENKES RI
3. Direktur Pelayanan Kefarmasian dan Alat Kesehatan KEMENKES RI
4. Direktur Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P) KEMENKES RI
5. Para Direktur Utama Rumah Sakit Rujukan Nasional dan Provinsi se-Indonesia
6. Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam di Lingkungan Rumah Sakit Rujukan Nasional, Provinsi dan Rumah Sakit Rujukan Covid 19
7. Pengurus Pusat dan Cabang Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) dan Para Anggota
8. Pengurus Pusat dan Cabang Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) dan Para Anggota
9. Pengurus Pusat dan Cabang Perhimpunan Dokter *Intensive Care* Indonesia (PERDICI) dan Para Anggota

Dengan hormat,

Menanggapi permintaan informasi tentang penggunaan tocilizumab (TCZ) pada pasien dengan penyakit corona virus 2019 (COVID-19), Perhimpunan Reumatologi Indonesia (*Indonesian Rheumatology Association, IRA*) yang selama ini telah menggunakan TCZ sebagai bagian dari terapi pada penyakit reumatik autoimun bermaksud menyampaikan informasi tentang obat tersebut dan kehati-hatian yang perlu di perhatikan dalam penggunaanya.

Secara singkat:



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

1. **Tocilizumab (TCZ)** adalah antibodi monoklonal yang bekerja sebagai penyekat reseptor interleukin-6 (IL-6) dengan nama dagang ACTEMRA. Interleukin-6 berperan dalam diferensiasi sel T menjadi Th17 dan juga berperan secara langsung dalam inflamasi sistemik yang terjadi pada penyakit reumatik autoimun, khususnya artritis reumatoid.
2. **Badai sitokin (cytokine storm)** adalah suatu kondisi diproduksi berbagai sitokin inflamasi secara masif karena adanya hiperaktivasi sel imun, dan merupakan komplikasi penyakit inflamasi sistemik yang dapat mengakibatkan kegagalan organ dan mengancam nyawa. Badai sitokin ini mendasari imunopatogenesis terjadinya berbagai proses patologis seperti *Adult Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD), serta *secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH) atau *macrophage activation syndrome* (MAS). Kondisi MAS merupakan HLH yang paling sering dijumpai pada penyakit di bidang reumatologi seperti *systemic juvenile idiopathic arthritis* (sJIA) dan *adult onset still disease* (AOSD), namun dapat pula dijumpai pada penyakit reumatologi lain seperti lupus, spondiloarthritis, dan dermatomiositis yang berat. Prokalsitonin dapat menjadi salah satu penanda untuk membedakan gejala badai sitokin dengan infeksi bakteri/sepsis.
3. **Interleukin-6 (IL-6)**, pada kondisi badai sitokin, memiliki peranan penting dalam memediasi reaksi inflamasi melalui gp130, suatu protein transmembran yang dapat mengaktifasi signaling *Janus family of tyrosine kinases* (JAK). Komunikasi antara IL-6 dengan gp130 terjadi melalui reseptor IL-6 (IL-6R, disebut juga sebagai gp80). Kaskade inflamasi yang dipicu IL-6 dapat mengakibatkan aktivasi makrofag, hemofagositosis, dan kegagalan organ. **Tocilizumab bekerja dengan menghambat ikatan IL-6 terhadap reseptornya** sehingga mencegah kaskade inflamasi tersebut. Karena itu, tocilizumab adalah salah satu obat pilihan untuk tatalaksana badai sitokin
4. **Indikasi Tocilizumab.** Di dunia, TCZ telah digunakan pada beberapa kondisi, yaitu:
 - Artritis reumatoid derajat aktivitas sedang-berat yang tidak berespons dengan minimal satu DMARD (**di Indonesia**)
 - *Giant cell arteritis* pada dewasa
 - *Juvenile idiopathic arthritis* poliartikular atau sistemik di atas usia 2 tahun (**di Indonesia**)
 - *Cytokine release syndrome* yang mengancam nyawa pasca pengobatan keganasan dengan *CAR-T cell*, pada pasien yang berusia di atas 2 tahun
5. **Profil Keamanan Tocilizumab**
 - Tocilizumab dikontraindikasikan pada hipersensitivitas
 - Perlu kewaspadaan penggunaannya terkait dengan:
 - a. Infeksi berat, infeksi aktif, termasuk infeksi lokal
 - b. Perforasi gastrointestinal, termasuk pada mereka yang berisiko
 - c. Hepatotoksitas (SGOT/SGPT > 5 kali batas nilai atas)
 - d. Risiko hipersensitivitas
 - e. Penggunaan vaksin hidup



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

- f. Neutrofil $< 500 /\text{mm}^3$
- g. Trombosit $< 50.000 /\text{mm}^3$
- **Pemantauan laboratorium** seperti neutrofil, trombosit, dan fungsi hati. **C-Reactive Protein (CRP)** merupakan penanda yang baik untuk pertimbangan titrasi dosis TCZ pada artritis reumatoid. Penurunan CRP yang dramatis pasca pemberian TCZ perlu kehati-hatian dalam interpretasinya pada penyakit infeksi. **Interleukin-6** pada pemberian TCZ dapat meningkat, hal ini dikarenakan tocilizumab **tidak menurunkan produksi IL-6** melainkan berikatan dengan reseptor IL-6 yang terlarut. Sehingga pemantauan kadar IL-6 pasca terapi perlu diinterpretasi dengan penuh kehati-hatian.
- Studi fase I TCZ, mengevaluasi efek samping selama dua minggu pertama setelah satu kali pemberian TCZ, didapatkan efek samping gastrointestinal pada kelompok dosis TCZ 5 mg/kgBB (7/9 pasien) dan kelompok dosis TCZ 10 mg/kgBB (6/7 pasien). Reaksi infus terjadi pada 4 dari 16 pasien.
- Pada studi AMBITION (16 minggu pemberian TCZ) terdapat 1,4% pasien yang mengalami *serious adverse events* yang berhubungan dengan Tocilizumab. Efek samping yang paling sering ditemui adalah infeksi saluran napas atas (paling sering), infeksi kulit dan jaringan lunak. Neutropenia grade 3 terjadi pada 3,1% pasien dan reaksi infus terjadi pada 5,6% pasien akan tetapi tidak didapatkan anafilaksis.
- Secara kumulatif dari berbagai uji klinis Tocilizumab dengan indikasi artritis reumatoid, baik sebagai monoterapi atau kombinasi, didapatkan efek samping tersering adalah infeksi berupa infeksi saluran napas atas dan nasofaringitis diikuti dengan efek samping gastrointestinal. Pada pasien yang mendapat tocilizumab dan mengalami infeksi serius, kejadian paling sering adalah pneumonia, gastroenteritis, dan infeksi saluran kemih. Dari total 4009 pasien yang mendapat Tocilizumab didapatkan 22 infeksi oportunistik berupa tuberkulosis, kandidiasis, infeksi mikobakterial lain. Kasus anafilaksis terjadi pada 8 dari 4009 pasien. Terdapat peningkatan risiko keguguran dan kelahiran prematur pada penggunaanya dalam kehamilan.

6. Interleukin-6 (IL-6) pada COVID-19

Tingginya konsentrasi sitokin telah dilaporkan pada pasien COVID-19 berat atau kritis meskipun peran IL-6 dalam memediasi badai sitokin yang terkait dengan COVID-19 masih belum jelas. Dalam publikasi Lancet baru-baru ini, sebuah studi kohort retrospektif, multisenter, dari 191 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 dari Wuhan mengamati bahwa usia, limfopenia, leukositosis, dan peningkatan kadar SGPT, laktat dehidrogenase (LDH), hs Troponin I, kreatin kinase (CK), d-dimer, serum ferritin, serum IL-6 waktu protrombin, kreatinin, dan prokalsitonin dikaitkan dengan kematian (analisis univariat). Dalam analisis temporal, peningkatan kadar D-dimer, troponin jantung, ferritin serum, dehidrogenase laktat, dan IL-6 didapatkan pada pasien COVID-19 yang tidak selamat dibandingkan dengan yang selamat. Namun perlu diperhatikan, jumlah pasien studi yang kecil dan tidak dilakukan analisis multivariat. Pada publikasi lain di Lancet terhadap 41 pasien COVID-19 di Wuhan, tidak didapatkan bukti peningkatan IL-6 antara pasien ICU dan non ICU.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

7. Study Tocilizumab pada COVID-19

Saat ini, **belum ada bukti uji klinis yang dipublikasikan yang mengevaluasi efektifitas dan keamanan penggunaan anti IL-6** pada COVID-19. Penelitian COVACTA berupa studi fase 3 acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo masih sedang dilakukan untuk menilai efektifitas dan keamanan TCZ dibandingkan dengan plasebo dalam kombinasi dengan terapi standar pada sekitar 330 pasien dewasa yang dirawat di rumah sakit. Hasil dari penelitian observasional retrospektif dari 21 pasien dengan pneumonia COVID-19 yang berat atau kritis telah dipublikasi para peneliti di ChinaXiv, sebuah server penyimpanan dan distribusi terbuka untuk naskah yang tidak diterbitkan tetapi lengkap (pracetak). Penggunaan penghambat reseptor IL-6 (tocilizumab) pada studi tersebut diberikan pada kasus COVID-19 berat dan kritis di Tiongkok. Pada studi tersebut **kasus berat** ditandai dengan **frekuensi napas > 30 kali per menit, $\text{SatO}_2 < 93\%$ pada room air, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$. Kasus kritis** ditandai dengan **gagal napas dalam ventilasi mekanik, syok, atau gagal organ yang memerlukan perawatan ICU**. Pada studi ini TCZ diberikan dengan dosis 400 mg sekali pemberian.

8. **Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia** yang dikeluarkan oleh **Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM)** pada Maret 2020 telah memasukkan TCZ sebagai bagian terapi pada COVID-19 yang mengadopsi dari *Diagnosis and Treatment Protocol of COVID-19 ver 7 China*. Dosis yang diberikan adalah 400 mg (4-8 mg/KgBB). Jika tidak efektif, pemberian dapat diulang 12 jam kemudian dengan dosis yang sama (tidak lebih dari 2 kali pemberian, dengan dosis tunggal tidak lebih dari 800 mg). Pada mata-analisis dari Kanada, pemberian dosis kedua TCZ dilakukan apabila terdapat demam rekurens terjadi 12 jam setelah pemberian dosis pertama TCZ. Dalam hal ini, perlu kehati-hatian menilai demam, apakah akibat suatu proses inflamasi pada badai sitoki atau koinfeksi pada COVID-19.

9. Rekomendasi IRA dalam penggunaan Tocilizumab pada kasus COVID-19

- Dilakukan pengumpulan data dan kajian pada pasien COVID-19 yang menerima terapi Tocilizumab secara nasional.
- Dilakukan pemeriksaan skrining pra pemberian dan pasca pemberian Tocilizumab dan evaluasi efek samping secara hati-hati, terutama terhadap risiko reaktivasi TB atau koinfeksi lain.
- Dilakukan pemberian infus tocilizumab sesuai protokol yang baku, terlampir pada surat ini.
- Keputusan klinis terkait pemberian tocilizumab pada kasus COVID-19 perlu didiskusikan dalam tim multidisiplin dan perlu kolaborasi dengan dokter spesialis penyakit dalam/konsultan reumatologi jika tersedia.

Demikian surat ini dibuat, untuk dapat dimanfaatkan seluas-luasnya demi tercapainya pelayanan kesehatan yang baik bagi masyarakat Indonesia.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

Pengurus Besar
Perhimpunan Reumatologi Indonesia

dr. Sumariyono, SpPD-KR, MPH
Ketua Umum

Dr.dr. Rudy Hidayat, SpPD, K-R
Sekretaris Jenderal

PROTOKOL PEMBERIAN INFUS TOCILIZUMAB (@ACTEMRA)

PADA PENYAKIT INFLAMASI DENGAN BADAI SITOKIN



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

Waktu Pada rentang H-3 sampai H-1	Pastikan: 1. Persetujuan pembelian obat di luar tanggungan 2. Persetujuan pemberian obat <i>off label</i> Laboratorium : 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. Skrining: HBsAg, anti HCV, anti HIV 7. SGOT SGPT 8. Ureum Creatinin Pencitraan : 1. Rontgen Toraks PA (tidak dalam kondisi TB aktif) 2. CT Scan Toraks (jika memungkinkan) Jika memungkinkan : 1. Sampling pemeriksaan kadar Interleukin – 6 dalam serum 2. D-dimer dan Laktat
Pada Hari H	Persiapan peralatan • Tocilizumab (@Actemra) sesuai dosis pemakaian • Kateter vena (vasofix, venflon, abbocath) • 1 (satu) infus set makro • 1 (satu) kolf NaCL 0,9% 100 ml • Sarung tangan latex • Kapas alcohol • Spuit 10 cc secukupnya Persiapan Infus • Siapkan NaCl 0,9% 100 cc → keluarkan 20 cc (contoh 20 cc = jumlah larutan Tocilizumab 400 mg/1 vial) atau sesuai dosis yang diberikan • Larutkan NaCl 0.9% 100 cc + tocilizumab 400 mg (1 vial, 20 cc), putar vial untuk mencampur dengan halus, tidak dikocok • Periksa apakah terdapat partikel di larutan dan adanya perubahan warna • Setelah dicampur, larutan dapat disimpan pada suhu 2-8°C, jangan dibekukan, dikocok, atau terkena sinar matahari langsung Pemberian Infus • Pemberian infus harus diberikan dalam waktu lebih lama dari 1 jam • Isi larutan sampai memenuhi ujung infus set



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

	• Gunakan <i>infuse pump</i> (jika tersedia) • Sebelum infus, setiap 15 menit selama infus, dan setelah infus selesai dilakukan pencatatan Tekanan Darah (TD), denyut Nadi, Frekuensi Pernapasan (FP), Saturasi O₂, Keluhan, dan Kecepatan Drip Larutan • Pada 15 menit pertama: drip larutan dengan kecepatan 4 tetes permenit drip makro atau 10 ml/jam (<i>infuse pump</i>) • Pantau adakah alergi, kenaikan tekanan darah, dan apakah ada keluhan sakit kepala yang muncul mendadak, mual, muntah atau hipotensi • Jika tidak ada keluhan/gejala tersebut, pada 45 menit selanjutnya, naikan kecepatan drip ke 40 tetes permenit drip makro atau 130 ml/jam (<i>infuse pump</i>) untuk obat yang tersisa • Setelah obat habis, bilas dengan NaCl 0.9% 100 cc dengan kecepatan 40 tetes permenit
Pada H+1	Evaluasi: 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. SGOT SGPT
H+3	Evaluasi: 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. SGOT SGPT Jika memungkinkan 7. D-Dimer 8. Laktat
H+5	Evaluasi: 1. HB, HT, Leukosit, dan hitung jenis, trombosit 2. Laju endap darah 3. CRP kuantitatif 4. Ferritin 5. Procalcitonin 6. SGOT SGPT 7. Rontgen Toraks PA Jika memungkinkan 8. CT Scan Toraks 9. Sampling pemeriksaan kadar Interleukin – 6 dalam serum



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

Referensi

- Graeme Jones, Elena Panova. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Oct; 10(10): 195–199. ACTEMRA Prescribing Information.
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
- Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of TCZ monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis*. 69, 88–96 (2010).
- Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;**67**:1516-1523. (TOWARD)
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with TCZ reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the TCZ in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968–80.
- Atsushi Ogata, Toru Hirano, Yoshihiro Hishitani and Toshio Tanaka. Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2012;5 27–42
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [supplementary appendix appears online]. *Lancet*. E-pub Date: [published online ahead of print] March 2020. DOI # 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076> 2.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [supplementary appendix appears online]. *Lancet* 2020;395:497-506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020. Available at <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>. Accessed on March 6, 2020. 6. Genentech Initiates Phase III Clinical Trial Of Actemra In Hospitalized Patients With Severe COVID19 Pneumonia. [press release]. South San Francisco, CA:
- Genentech, a member of the Roche Group; March 18, 2020. Accessed March 19, 2020, from <https://www.gene.com/media/pressreleases/14841/2020-03-18/genentech-initiates-phase-iii-clinical-t> 7. Genentech Announces FDA Approval of Clinical Trial for Actemra to Treat Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. [press release]. South San Francisco, CA:
- Genentech, a member of the Roche Group; March 23, 2020. Accessed March 23, 2020, from <https://www.gene.com/media/press-releases/14843/2020-03-23/genentech-announces-fda-approval-of-clin> 8. Hoffman-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). 2020. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615?term=tocilizumab&cond=COVID19&draw=2&rank=2>. Accessed on March 25, 2020.
- Badan pengawas obat nasional (BPOM). Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia. Maret 2020. Available at <http://online.flipbuilder.com/tbog/infi/mobile/index.html>
- Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking Interleukin-6 activity with an Anti-Interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3143-50.
- Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, Van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R141.



INDONESIAN RHEUMATOLOGY ASSOCIATION (IRA)

PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA

Graha Cimandiri One, Jl. Cimandiri No. 1, Raden Saleh, Cikini, Jakarta Pusat, 10330
Telp. 021 31930166 Fax: +62 21 31936736 e-mail: pb.reumato@gmail.com

- Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of Tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:15-23.
- Blanchetot C, Jonge N De, Desmyter A, Ongenae N, Hofman E, Klarenbeek A, et al. Structural Mimicry of Receptor Interaction by Antagonistic Interleukin-6 (IL-6) Antibodies. *J Biol Chem*. 2016;291(26):13846–54.
- Gupta KK, Khan MA, Singh SK. Constitutive Inflammatory Cytokine Storm: A Major Threat to Human Health. *J Interf Cytokine Res*. 2020;40(1):1–5.
- Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10(February):1–11.
- Behrens EM, Koretzky GA. Cytokine Storm Syndrome Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1135–43.
- Maakaron J, Penza S, Boghdady Z El, Jacobson CA, Hunter B, Frigault MJ, et al. Procalcitonin As a Potential Biomarker for Differentiating Bacterial Infectious Fevers from Cytokine Release Syndrome. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):4216.
- Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, Nie L, Habtemariam BA, et al. FDA Approval Summary : Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist*. 2018;23:943–7.