

TERAPI INDUKSI PADA LUPUS NEPHRITIS

A. Hadi Martakusumah
SubBag Ginjal Hipertensi Bag Ilmu Penyakit Dalam
FK – UNPAD / RS dr Hasan Sadikin Bandung

Penyakit ginjal merupakan salah satu komplikasi dari Systemic Lupus Erythematosus (SLE) yang paling sering dijumpai. Pada awal penyakit lupus kelainan ini ginjal ini didapat pada 25-50% penderita yang kemudian meningkat menjadi 60% jika penyakit lupusnya berlanjut (1). Penyakit ginjal karena lupus dapat berbentuk glomerulonephritis, tubulo interstitial nephritis and anti phospholipid syndrome (APS). Kelainan di ginjal tersebut dapat terjadi sendiri sendiri namun dapat pula ditemukan bersamaan. Glomerulonephritis yang sinonim sama dengan lupus nephritis adalah bentuk yang paling banyak ditemui dan yang paling banyak dipelajari. Secara tradisi bentuk yang berat dari lupus nephritis ini diterapi dengan glukokortikoid plus pemberian cyclophosphamide untuk waktu yang lama. Namun akhir akhir ini berbagai studi menunjukkan bahwa dengan pemberian obat obat yang lebih baru yang notabene kurang toksik memberikan hasil yang menjanjikan.

Dalam makalah ini akan dibicarakan pengelolaan lupus nephritis terutama terapi induksinya.

Penatalaksanaan penderita Lupus Nephritis

Anamnesis yang lengkap harus dilakukan untuk mencari gejala gejala yang menunjukkan adanya aktifitas SLE antara lain ditanyakan keluhan nyeri sendi (polyarthralgia), keluhan photosensitivitas di kulit juga keluhan nyeri dada (karena pleuritis atau pericarditis). Begitu juga ditanyakan mengenai obat steroid yang mungkin pernah diberikan. Pemeriksaan fisik harus meliputi pengukuran tekanan darah (hipertensi sering dijumpai pada lupus nephritis dan APS), kulit penderita harus diperhatikan adanya butterfly rash yang klasik atau livedo retikularis yang mungkin berhubungan dengan APS. Pada jantung, paru paru dan abdomen kita cari tanda tanda serositis. JVP dan tungkai kita perhatikan dengan seksama untuk melihat kemungkinan adanya overload cairan. Namun sering kali kita jumpai pada penderita lupus nephritis yang paling kentara justru gejala dan tanda kelainan ginjalnya sedang gejala dan tanda ekstra renal malah tidak tampak. Pemeriksaan laboratorium Hb, Leukosit, Urine rutin, Urea N, Kreatinin harus dilakukan pada awal pemeriksaan

Biopsi Ginjal

Biopsi dilakukan pada hampir semua penderita lupus nephritis karena akan memberi kepastian diagnosis, mengevaluasi aktivitas penyakit, melihat kronisitas dan *damage* di ginjal. Biopsi juga membantu pemilihan terapi yang tepat dan menentukan prognosis. Ada ketidak sepahaman dengan biopsi ulangan yang dilakukan untuk melihat respons terapi. Ada satu penelitian prospektif dan beberapa penelitian retrospektif yang menelaah biopsi ulangan ini. Dari penelitian itu didapat bahwa ada gambaran Patologi Anatomi yang berhubungan dengan respons klinis dan *outcome* terapi. Tapi harus diingat bahwa Biopsi Ginjal ini bukan tanpa risiko sehingga biopsi ulangan ini tidak diperlukan dan tidak dianjurkan untuk semua pasien (2). Ada beberapa penelitian yang memperlihatkan pemeriksaan sediment urin dapat berperan dalam memonitor hasil pengobatan. Penelitian lain menunjukkan bahwa perubahan dalam kadar proteinuria, kreatinin serum, kadar anti ds DNA dan C3 di darah mempunyai korelasi dengan *flare* dan *outcome*. Namun harus diperhatikan bahwa berbagai penelitian tersebut tidak dirancang untuk mengevaluasi efikasi dari berbagai test tersebut dalam memonitor respons terhadap terapi. Sampai saat ini belum ada penelitian acak dan tersamar ganda untuk menunjukkan manfaat dari test tersebut (2).

Patologi Ginjal

WHO pertama kali membagi gambaran PA ini permulaan pada tahun 1982 kedalam 5 tipe kemudian direvisi lagi pada tahun 1995 menjadi seperti di bawah ini (3) :

- World Health Organization (WHO) system
 - types based on extent and location of proliferative changes within glomeruli and basement membrane
 - I no renal involvement
 - II mesangial lupus nephritis
 - may be earliest form
 - mesangial prominence with increased matrix + mesangial cells, focal and segmental glomerulonephritis
 - slight proteinuria, minimal hematuria
 - III focal proliferative lupus nephritis
 - 50% SLE patients in first year

- sharply delineated segmental endothelial and mesangial cell proliferation, usually involves < 50% glomeruli
- proteinuria but rarely nephrotic syndrome, hematuria, occasionally mild renal insufficiency, no hypertension
- IV diffuse proliferative lupus nephritis
 - most severe form, often nephrotic and nephritic syndromes, usually within first year
 - mesangial + endothelial cell proliferation affect most glomeruli (inflammation, thrombosis, increased mesangial cells), capillary lumina obliterated, crescents in up to 30% glomeruli, light microscopy shows wire-loop, electron microscopy shows increased endothelial cells + subendothelial deposits (diffuse deposits of IgG, C3, C4, C1q)
 - proteinuria, hematuria, > 50% nephrotic syndrome, almost all become nephrotic, azotemia, rarely hypertension
- V membranous lupus nephritis
 - 50% SLE patients during first year
 - histologic findings similar to idiopathic (or primary) membranous glomerulonephritis
 - proteinuria, hematuria, > 50-80% nephrotic syndrome, rarely hypertension or renal insufficiency
- VI glomerular sclerosis

Terapi Lupus Nephritis

Terapi lupus nephritis terdiri dari dua tahapan :

1. Terapi Induksi (Terapi intensive)

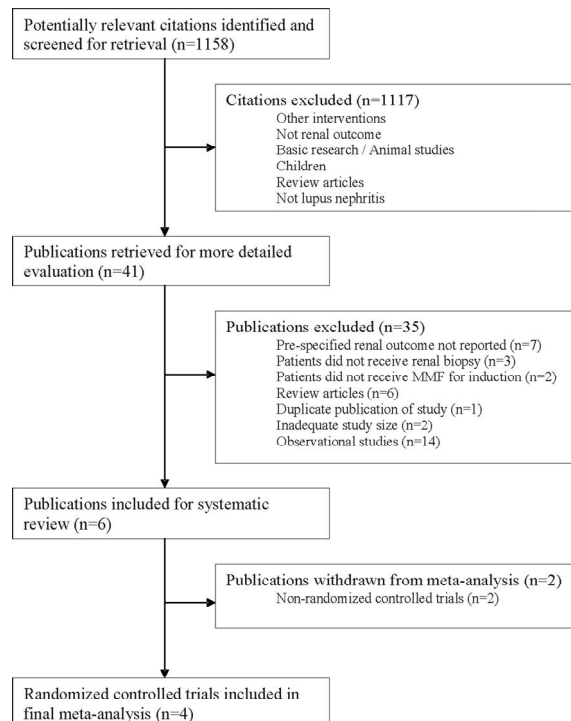
2. Terapi pemeliharaan (maintenance therapy) yang kurang intensive tapi untuk jangka waktu yang lebih lama dari pada terapi induksi .

Dalam 20 tahun terakhir pengobatan lupus nephritis mendapat kemajuan yang bermakna . Terapi induksi memakai kombinasi cyclophosphamide dengan kortikosteroid lebih baik dibandingkan dengan steroid saja . Flank (2004) melakukan meta analysis terhadap 25 randomized controlled trial (RCT) yang meneliti pengobatan diffuse proliferative lupus nephritis. Kebanyakan penelitian membandingkan cyclophosphamide atau azathioprine plus steroid dengan pengobatan steroid saja.

Cyclophosphamide plus kortikosteroid menurunkan risiko kenaikan 2 kali lipat kreatinin dibandingkan kalau menggunakan steroid saja (4 RCT, 228 pasien, RR=0.59 dengan CI 0.44-0.88) tetapi tidak mempengaruhi mortalitas secara keseluruhan . Efek samping berupa kegagalan ovarium pada pemakaian cyclophosphamide meningkat secara bermakna (3 RCT ,147 pasien ,RR= 2.18 95% CI 1.10-4.34) . Pemakaian azathioprine plus kortikosteroid pada tahun 70 an dibandingkan dengan steroid saja menurunkan risiko kematian keseluruhan namun tidak ada perbedaan dalam memelihara fungsi ginjalnya (3 RCT,78 pasien, RR=0.60 95% CI 1.10-4.34). Flank menyatakan sampai ada penelitian baru maka cyclophosphamide plus kortikosteroid masih merupakan pilihan . Dianjurkan memakai dosis yang lebih kecil dan jangka waktu yang lebih pendek untuk mencegah komplikasi (4).

Dalam upaya untuk mengurangi toksisitas maka mycophenolate mofetil (MMF) obat yang mulanya digunakan untuk mengurangi rejeksi dalam transplantasi mulai digunakan untuk mengobati lupus nephritis. Beberapa studi yang dilakukan pada masa permulaan antara lain yang dilakukan oleh Dooley dkk pada tahun 1999 menggunakan MMF pada 13 penderita lupus nephritis menunjukkan MMF berhasil menurunkan proteinuria dan kreatinin (5) . Setelah itu MMF banyak diteliti dan memberi hasil yang menunjukkan MMF mempunyai efektifitas yang kurang lebih sama dengan cyclophosphamide sebagai terapi induksi lupus nephritis namun dengan lebih sedikit komplikasi .

.Karena kebanyakan penelitian yang ada ukuran sample nya kecil dan pengamatannya tidak cukup lama maka Wals tahun 2007 mengadakan meta analisis dan review sistemis untuk melihat apakah MMF mempunyai derajat kegagalan menginduksi remisi pada lupus nephritis sama seperti pada cyclophosphamide .



Gambar 1 Flow diagram proses seleksi RCT yang akan dipakai

Dari 1117 studi yang ada ternyata banyak yang harus dibuang karena ternyata penelitiannya dilakukan pada binatang, tidak mencantumkan renal outcome, bukan lupus nephritis dan populasinya anak-anak sehingga tersisa 41. Diteliti lagi ternyata banyak yang sample-nya kecil, penderita tidak dibiopsi, studinya bukan RCT dan tidak memakai MMF untuk terapinya. Hasilnya tinggal 4 studi yang dapat dipergunakan seperti tertera dibawah ini :

Tabel 1 Karakteristik dari RCT yang diikuti sertakan dalam meta analisis

Study	Jadad Score	Year	FU	MMF					CYC				
				Dose (g/d)	Pat (n)	WHO V	Treat fail	ESRD death	Dose	Pat (n)	WHO V	Treat Fail	ESRD death
Flores	2	2004	12	NR	10	3	4	0/0	NR	10	0	8	0/0
				2	19	0	8	0/1					
Ong <i>et al</i>	3	2005	6	3	71	14	34	0/0	0.75 to 1 g/m ² IV	69	13	48	0/2
Ginzler	3	2005	6					4/4 ^b					8/7 ^b
Chan <i>et al.</i>	2	2005	12	2	33	0	1	0/0	2.5 mg/kg orally	31	0	2	0/2
			63 ^b					0/0 ^b					2/2 ^b

Catatan : MMF mycophenolate mofetil, CYC cyclophosphamide, NR Not Reported
b extended follow up

Karakteristik studi

Seluruhnya ada 268 penderita yang ikut dalam 4 RCT ini . Sebanyak 133 diterapi dengan MMF dan 135 lainnya diberikan cyclophosphamide .Umur rata rata 28- 42 tahun dan kebanyakan wanita (range antara 79-94%). Karakteristik dasar pada kedua kelompok tidak berbeda . Semua penderita menggunakan kortikosteroid sebagai terapi tambahan . Satu RCT menggunakan cyclophosphamide oral sedang sisanya memakai cyclophosphamide intra vena.

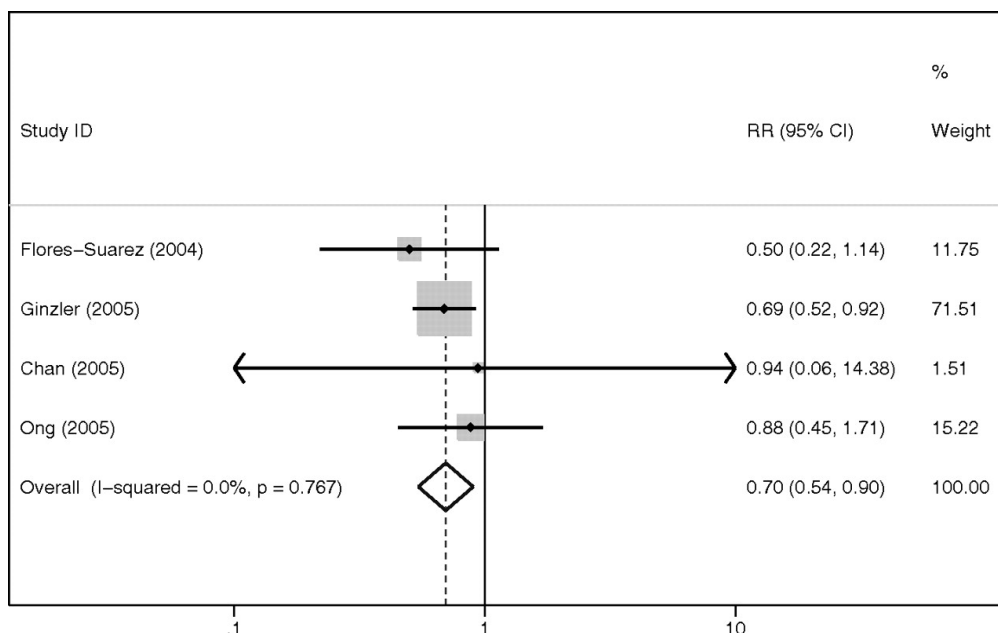
Keempat RCT itu mempunyai criteria kegagalan terapi induksi yang hampir sama seperti tertera di tabel di bawah ini :

Tabel 2. Definisi kegagalan untuk menginduksi remisi pada masing masing RCT

Study	Definition of Failure to Induce Remission
Flores-Suarez and Villa	Proteinuria >2.9 g/d or >15% increase in serum creatinine from basal
Ong <i>et al</i>	Reduction in proteinuria <50% or >3 g/d or >20% increase in serum creatinine from basal
Ginzler <i>et al.</i>	Reduction in proteinuria <50% or >10% increase in serum creatinine from basal
Chan <i>et al.</i>	Reduction in proteinuria <50% or >3 g/d or any progressive renal impairment

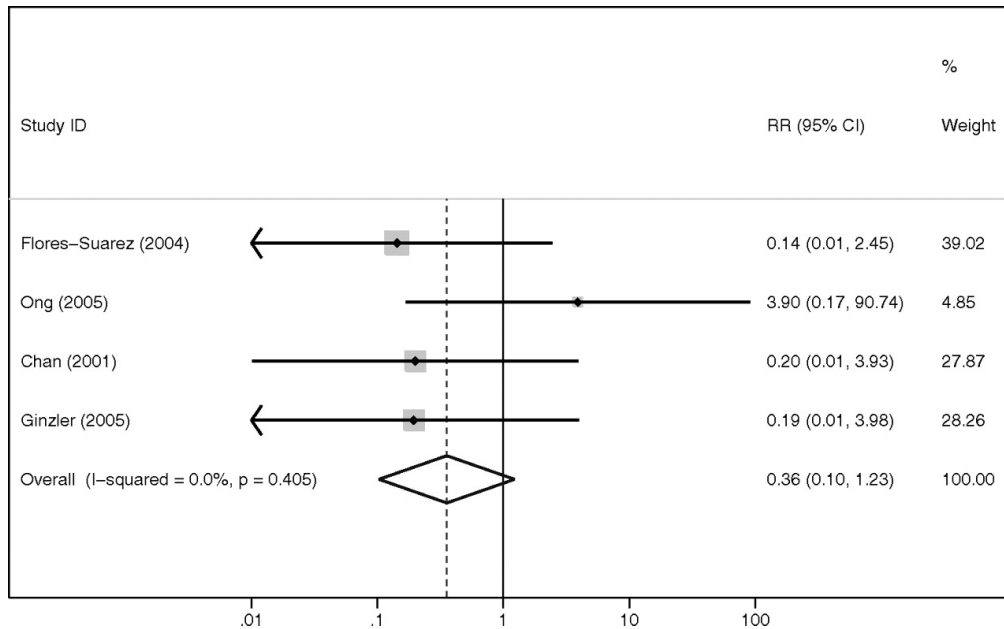
Sintesis Kuantitative Data

Tiga dari empat RCT yang disertakan dalam metaanalisis menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna diantara MMF dan kortikosteroid dalam risiko relative (RR) untuk kegagalan dalam menginduksi remisi pada lupus nephritis . Satu RCT oleh Ginzler dkk menunjukkan adanya penurunan dalam risiko relatif untuk gagal dalam menginduksi remisi pada kelompok yang menggunakan MMF dibandingkan cyclophosphamide .Artinya risiko kemungkinan gagal pada kelompok MMF lebih kecil. Pada perhitungan pooled RR menggunakan fixed effect model terlihat kemungkinan kegagalan MMF dibandingkan cyclophosphamide sebesar 0.70 (95% CI 0.54 -0.90) seperti terlihat pada gambar di bawah ini.



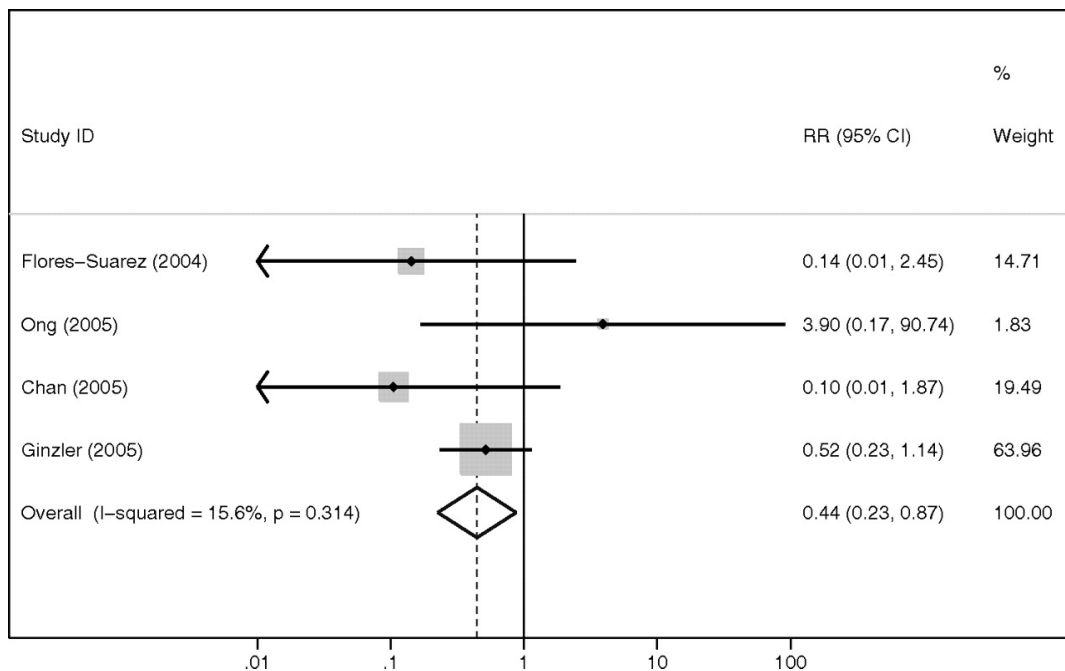
Gambar 2. Forest Plot dari Relative Risk kegagalan terapi induksi MMF dibandingkan CYC

Mortalitas pada kedua kelompok menurut waktu yang ditentukan tidak menunjukkan perbedaan bermakna (pooled RR 0.35 , 95% CI 0.10 – 1.22; p=0.10)



Gambar 3. Forest Plot dari RR untuk kematian atau ESRD pada MMF dibandingkan CYC

Namun jika masa follow up diperpanjang sampai 63 bulan maka risiko kematian kelompok MMF lebih rendah dari kelompok cyclophosphamide RR=0.44 (95% CI 0.23 – 0.87; p=0.02) seperti tampak jelas dari gambar 4 di bawah ini :



Gambar 4. Forest Plot dari RR kemungkinan kematian atau ESRD antara kelompok MMF dan CYC jika masa follow up diperpanjang

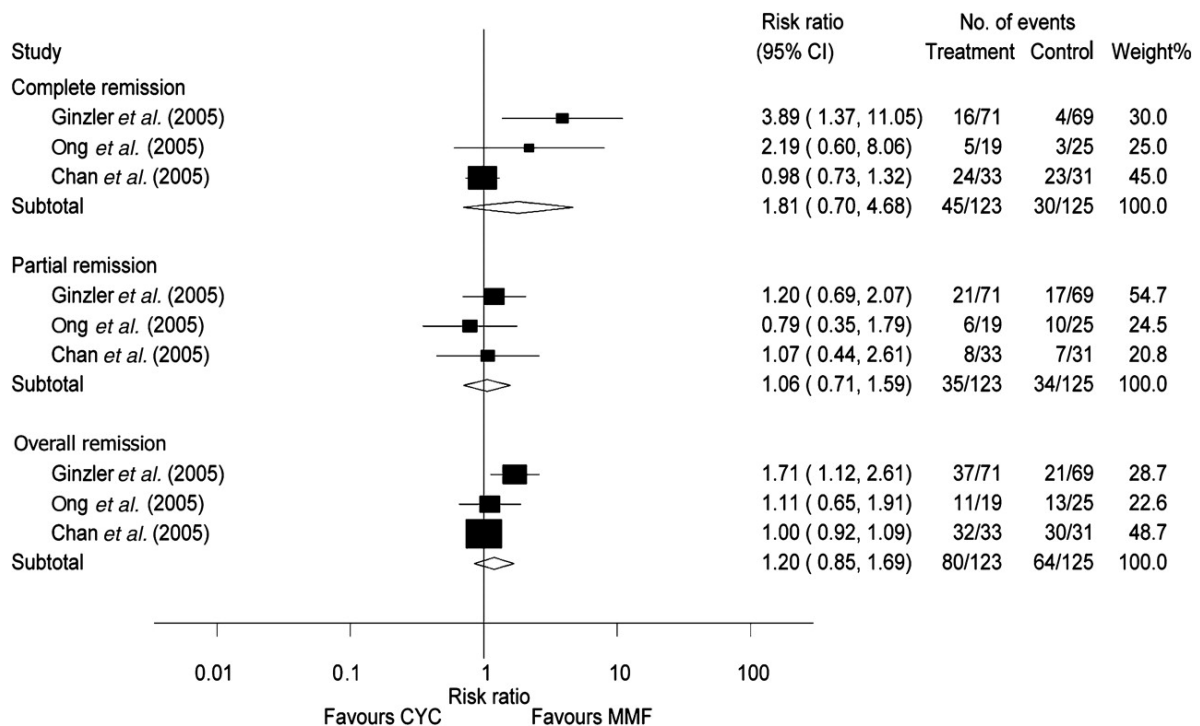
Masalah lain yang penting dari terapi lupus nephritis selain efektifitas dalam menginduksi remisi adalah efek samping yang terjadi akibat pengobatan.

Tabel 3. Efek samping akibat pengobatan pada kelompok MMF dibandingkan CYC

	Patients		Infections		Amenorrhea		Gastrointestinal		Leukopenia	
	MMF	CYC	MMF	CYC	MMF	CYC	MMF	CYC	MMF	CYC
Chan <i>et al</i>	21	21	4	10	0	3	1	0	0	2
Flores Suarez and Villa	10	10	4	3	0	1	2	0	1	5
Ong <i>et al</i>	19	25	6	6	NR	NR	0.08 ^b	0.07 ^b	7	13
Ginzler <i>et al</i>	71	69	4	11	0	2	38	27	NR	NR
Total	121	125	18	30	0	6	41	27	8	20

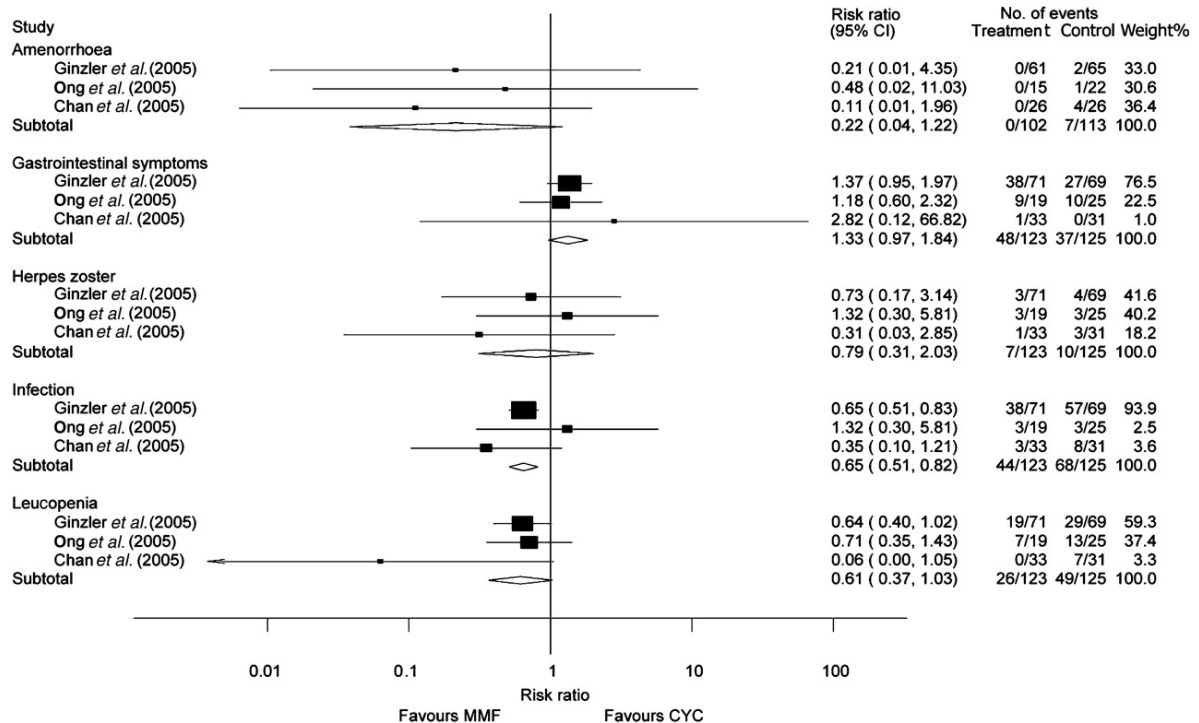
Dari tabel di atas efek samping amenorrhea, gangguan gastro intestinal dan leukopenia angka kejadiannya kecil maka hanya pada kategori infeksi dilakukan perhitungan RR dan ternyata risiko untuk mendapat infeksi pada kelompok MMF sebesar RR 0.64 (95% CI 0.39-1.06 ;p=0.085) . Artinya pada kelompok MMF kemungkinan untuk mendapat infeksi hanya 60% jika dibandingkan pada kelompok yang menggunakan CYC

Ada peneliti lain yang melakukan meta analisis mengenai MMF ini yaitu Zhu dkk pada tahun 2007 .Dia memakai 5 RCT untuk penelitiannya . Tiga RCT sama dengan yang dipakai Wals tapi 2 lainnya berbeda. Hasil dari meta analisis yang dilakukan Zhu dkk dapat terlihat pada gambar di bawah ini



Gambar 4 Perbandingan efektifitas dalam menginduksi remisi antara MMF dan CYC

Dari gambar diatas terlihat MMF lebih efektif menginduksi remisi daripada CYC . Pada meta analisis oleh Zhu dkk dibandingkan juga efek samping dari pengobatan dengan hasil sebagai berikut :



Gambar 5 Perbandingan efek samping yang terjadi pada kelompok MMF dibandingkan CYC

Seperti pada penelitian Wals maka pada penelitian Zhu ini terlihat bahwa komplikasi pada kelompok MMF lebih rendah dari CYC

Salah satu RCT dari masuk dalam meta analisisnya memakai azathioprine sebagai pembanding.. Dibandingkan azathioprine maka MMF mempunyai efektifitas yang sama sehingga MMF dapat merupakan terapi alternative tanpa risiko amenorea maupun herpes zooster yang banyak dijumpai pada pemakaian azathioprine(5)

Kesimpulan :

Lupus nephritis adalah penyakit yang mempunyai spectrum luas. Tidak semua lupus nephritis memerlukan terapi induksi . Yang memerlukan terapi induksi adalah WHO kelas III, V dan terutama IV .Terapi untuk Lupus Nephritis ini masih belum ada kesepakatan yang diterima oleh semua pihak .Walaupun ada 2 Meta Analisis yang kita sebutkan diatas yang menunjukkan bahwa MMF lebih baik dalam menginduksi remisi pada lupus nephritis tapi European League Against Rheumatism (EULAR) pada tahun 2007 masih belum secara pasti mengakui bahwa MMF dapat digunakan sebagai terapi induksi lupus nephritis.EULAR menyebutkan bahwa pada penderita proliforative lupus nephritis , kortikosteroid yang dikombinasikan dengan *immunosuppressive agent* adalah terapi yang efektif untuk mencegah progresifitas kearah gagal ginjal terminal. Penelitian jangka panjang menunjukkan hanya cyclophosphamide yang efektif namun pada penelitian jang pendek dan menengah MMF paling tidak mempunyai efektifitas yang setara dengan cyclophosphamide dan mempunyai profil toksisitas yang jauh lebih baik daripada cyclophosphamide . Jika MMF tidak menimbulkan respons sesudah 6 bulan maka harus dilakukan diskusi tentang intensifikasi pengobatan.

DAFTAR KEPUSTAKAAN .

1. CAMERON JS Lupus Nephritis J. Am. Soc. Nephrol. ;1999; 10: 413 - 424.
2. G Bertias, J P A Ioannidis, J Boletis, S Bombardieri, R Cervera, C Dostal, J Font, I M Gilboe, F Houssiau, T Huizinga, D Isenberg, C G M Kallenberg, M Khamashta, J C Piette, M Schneider, J Smolen, G Sturfelt, A Tincani, R van Vollenhoven, C Gordon, and D T Boumpas .EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force

of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics ;Ann Rheum Dis, Feb 2008; 67: 195 - 205.