



Perbandingan Efektivitas *Leflunomide* dengan *Methotrexate* untuk Terapi Artritis Rematoid

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Pramesti Kusumadini Wibowo, Kemal Akbar Suryoadji

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Artritis rematoid (AR) merupakan penyakit autoimun inflamasi kronik yang ditandai dengan keterlibatan sendi yang simetris dan manifestasi ekstra-artikular. *Leflunomide* dan *methotrexate* adalah *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD) yang merupakan pilihan terapi AR. Laporan ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas *leflunomide* dengan *methotrexate* sebagai terapi AR. **Metode:** Penelusuran literatur di 3 basis data elektronik PubMed, Cochrane, dan EBSCOHost dengan kata kunci spesifik berdasarkan PICO. Literatur diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan pertanyaan klinis. Literatur yang terpilih ditelaah kritis menggunakan instrumen adaptasi dari CEBM University of Oxford. **Hasil:** Diperoleh sebuah literatur telaah sistematis dan meta-analisis yang lolos seleksi, yaitu studi Alfaro-Lara, *et al* (2017). Hasil studi menunjukkan kecenderungan *methotrexate* dalam pencapaian respons sesuai American College of Rheumatology (ACR20) (0,88 [95% CI: 0,74–1,06]; $p=0,18$); pengurangan jumlah sendi bengkak lebih besar pada *methotrexate* (-0,82 [95% CI: 0,24–1,39] $p=0,006$); tidak ada perbedaan signifikan dalam pengurangan jumlah nyeri sendi ($p>0,05$). Peningkatan enzim hati lebih sering pada *leflunomide* (0,38 [0,27–0,53]; $p=0,007$); keluhan gastrointestinal lebih sering pada *methotrexate* (1,44 [1,17–1,79]; $p=0,0007$); tidak ada perbedaan signifikan terhadap kejadian infeksi ringan-sedang. **Simpulan:** *Leflunomide* sebagai terapi AR memiliki efikasi yang sama dengan *methotrexate*; pengurangan jumlah bengkak sendi lebih terlihat pada *methotrexate*. *Leflunomide* dikaitkan dengan peningkatan enzim hati yang lebih besar, namun keluhan gastrointestinal yang lebih sedikit.

Kata Kunci: Artritis rematoid, *leflunomide*, *methotrexate*.

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by symmetrical joint involvement and extra-articular manifestations. Methotrexate and leflunomide are disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and use as treatment options for rheumatoid arthritis. This report aims to compare the effectiveness of leflunomide with methotrexate as therapy for rheumatoid arthritis. **Methods:** Literature search was carried out through three electronic databases: PubMed, Cochrane, and EBSCOHost with specific keywords based on PICO. Selection was in accordance with inclusion and exclusion criteria based on the clinical question. Selected literature was critically reviewed using an adapted instrument from the University of Oxford's CEBM. **Result:** One systematic review and meta-analysis literature by Alfaro-Lara, *et al*, (2017) was obtained. The results showed a trend towards methotrexate in achieving response according to American College of Rheumatology (ACR20) (0.88 [95% CI: 0.74-1.06]; $p = 0.18$), reduction in joint swelling was greater with methotrexate (-0.82 [95% CI: 0.24-1.39]; $p = 0.006$), no significant difference in joint pain reduction ($p>0.05$). Liver enzyme elevations were more frequent with leflunomide (0.38 [0.27-0.53]; $p = 0.007$); gastrointestinal (GI) complaints were more frequent with methotrexate (1.44 [1.17-1.79]; $p = 0.0007$), no significant difference in the incidence of non-severe infections. **Conclusion:** Leflunomide has the same efficacy as methotrexate for RA therapy; more reduction of joint swelling with methotrexate. Leflunomide was associated with greater increases in liver enzymes, but fewer GI complaints. **Pramesti Kusumadini Wibowo, Kemal Akbar Suryoadji. Comparison of Leflunomide and Methotrexate for Rheumatoid Arthritis Therapy.**

Keywords: Rheumatoid arthritis, *leflunomide*, *methotrexate*.



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Artritis rematoid (AR) adalah penyakit

autoimun inflamasi kronik yang ditandai dengan keterlibatan sendi yang simetris dan manifestasi ekstra-artikular.¹ Kerusakan

jaringan sendi dan periartikular terjadi akibat peradangan sendi sinovial yang mengakibatkan gangguan fungsional. AR

Alamat Korespondensi email: kemal.akbar@ui.ac.id



lebih sering terjadi pada perempuan, terutama pada usia lebih tua. Prevalensi AR berkisar 0,5%-1% penduduk dewasa dunia.¹ Data epidemiologi di Jawa Tengah menunjukkan prevalensi AR sebesar 0,3%, di mana sebesar 0,5% di kotamadya Malang dan 0,6% di kabupaten Malang pada penduduk usia di atas 40 tahun.² Di Poliklinik Reumatologi RSCM Jakarta ditemukan kasus baru AR sebanyak 4,1% dari seluruh kasus baru pada tahun 2000.^{1,2}

Etiologi AR masih belum diketahui pasti. Diduga sebagai hasil interaksi faktor genetik dan lingkungan. Risiko AR dikaitkan dengan alel HLA-DRB1: HLA-DRB1*04, HLA-DRB1+01, dan HLA-DRB1*10.¹ Telah dikemukakan bahwa polimorfisme persinyalan transduksi dan aktivator transkripsi gen STAT-4 dan IL-10 juga memberikan kerentanan terhadap AR.¹ Polimorfisme nukleotida tunggal pada gen PSORS1C1, PTPN2, dan MIR 146A dikaitkan dengan penyakit yang berat.¹ Merokok adalah faktor lingkungan terkuat yang terkait AR.¹ Selain itu, perubahan komposisi dan fungsi mikrobioma usus juga dikaitkan dengan AR.¹ Pasien AR memiliki antibodi terhadap protein sitrulin yang disebut *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA).¹ Pengikatan antibodi dengan protein menyebabkan aktivasi komplemen yang menyebabkan infiltrasi sel imun bawaan dan adaptif pada sinovium.¹ Sitokin dan kemokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF), IL-6, dan *granulocyte-monocyte colony stimulating factors* menarik sel imun ke dalam kompartemen sinovial.¹ Fibroblas dan sel inflamasi menyebabkan pembentukan osteoklas yang mengakibatkan erosi tulang.¹

Manifestasi klinis AR biasanya berupa sinovitis simetris pada sendi kecil tangan dan kaki. Sendi yang paling sering terkena adalah *proximal interphalangeal* (PIP), *metacarpophalangeal* (MCP), dan pergelangan tangan. Tiga ciri klinis utama sinovitis adalah nyeri yang memburuk saat istirahat, bengkak sekitar sendi, dan kaku sendi tipikal pada pagi hari selama lebih dari 1 jam.³ AR ditandai dengan sinovitis persisten yang berlangsung 2 minggu atau lebih. Selain sinovitis, ciri lain AR yaitu gejala sistemik seperti malaise, kelelahan, demam, berkeringat, penurunan berat badan, riwayat keluarga dengan AR, dan manifestasi gejala *alarm* seperti deformitas *boutonniere*, *carpal tunnel syndrome*, instabilitas tulang belakang leher, *hallux valgus*, OA sekunder, deformitas

leher angsa, gejala *synovitis-driven rotator cuff*, tenosinovitis, dan ruptur tendon.³ Manifestasi ekstraartikular dapat berupa keterlibatan kardiovaskular, hematologi, metabolik endokrin, neurologi, paru, kulit, dan mata.³

Diagnosis AR ditegakkan menggunakan kriteria ACR/EULAR tahun 2010⁴ dengan skor ≥ 6 adalah RA definitif. Kriteria ACR/EULAR 2010 meliputi keterlibatan sendi, serologi *rheumatoid factor* (RF) dan *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA), reaktan fase akut yaitu *C-reactive protein* (CRP) dan laju endap darah (LED), serta lamanya sakit.^{2,3} Aktivitas penyakit AR dinilai berdasarkan *disease activity index-28* (DAS-28) dengan melihat kadar CRP dan LED. Aktivitas penyakit dapat berupa remisi, aktivitas rendah, aktivitas sedang, dan aktivitas tinggi.^{2,3} Pemeriksaan foto polos dilakukan untuk menunjang diagnosis dan evaluasi progresivitas penyakit; dapat ditemukan penyempitan celah sendi simetris, erosi subkondral, pembengkakan jaringan lunak, dan osteopenia jukstaartikular.^{2,3}

Pilar pengobatan AR adalah edukasi, rehabilitasi, pengobatan farmakologis, dan pembedahan.^{2,3} Pilihan pengobatan farmakologis meliputi *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD), agen biologik, *corticosteroid*, dan obat anti-inflamasi *non-steroid* (OAINS).^{2,3} DMARD mengurangi kerusakan sendi serta mempertahankan integritas dan fungsi sendi. DMARD bersifat *low-acting* yang memberikan efek pengobatan setelah 1-6 bulan. Semua pasien AR harus mendapatkan DMARD dalam 3 bulan sejak gejala timbul.^{2,3} Pada pasien yang tidak

berespons baik terhadap DMARD dengan dosis dan waktu yang optimal, terapi DMARD tambahan atau diganti dengan DMARD jenis lain. DMARD yang sering digunakan sebagai terapi AR adalah *methotrexate* (MTX), *leflunomide*, *sulfasalazine*, *chloroquine*, *cyclosporine*, dan *azathioprine*.^{2,3}

Methotrexate digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan DMARD lain.⁵ Efektivitas *methotrexate* diketahui sebesar 70% dalam mencapai ACR20, 60% dalam mencapai ACR50, dan 35% dalam mencapai ACR70.⁵ Namun, *methotrexate* sering dikaitkan dengan toleransi yang buruk, 60% pasien RA mengalami setidaknya satu efek samping, dengan keluhan terus-menerus selama obat digunakan.⁷

Leflunomide merupakan derivat *isoxazole* yang digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi.⁸ *Leflunomide* akan diubah menjadi metabolit aktif berupa *teriflunomide* yang menghambat enzim limfosit *dihydroorotate dehydrogenase*, jalur biosintesis *pyrimidine*, mengakibatkan penurunan proliferasi sel T, dan perubahan respons imun.⁹

Perbedaan pendapat tentang keunggulan *leflunomide* atau *methotrexate* masih ditemukan.^{7,8} Laporan ini dibuat untuk mencari bukti-bukti perbandingan efektivitas pengobatan *leflunomide* dan *methotrexate* pada pasien AR.

Tabel 1. Formulasi PICO.

Patient/Problem (P)	Intervention (I)	Comparison (C)	Outcome (O)
Pasien artritis rematoid	<i>Leflunomide</i>	<i>Methotrexate</i>	Aktivitas penyakit
Tipe Pertanyaan Klinis	Intervensi		
Desain Studi	Meta-analisis, telaah sistematis, <i>randomized controlled trial</i> (RCT)		

Tabel 2. Strategi pencarian literatur.

Database	Strategi Pencarian	Temuan
Pubmed	(((<i>arava</i> [Title/Abstract]) OR (<i>leflunomide</i> [Title/Abstract])) AND (<i>methotrexate</i> [Title/Abstract])) AND (<i>rheumatoid arthritis</i> [Title/Abstract]) AND (<i>disease activity</i> [Title/Abstract])	129
Cochrane	<i>Arava</i> OR <i>Leflunomide</i> in Title Abstract Keyword AND <i>Methotrexate</i> in Title Abstract Keyword AND <i>Rheumatoid Arthritis</i> in Title Abstract Keyword AND <i>Disease acitivity</i> in Title Abstract Keyword	219
EBSCOhost	TX <i>Arava</i> OR <i>Leflunomide</i> AND <i>Methotrexate</i> AND <i>Rheumatoid Arthritis</i> AND <i>Disease Activity</i> **	4



Kasus

Pasien perempuan berusia 54 tahun datang dengan keluhan nyeri pada tangan yang memberat sejak 2 hari. Pasien datang kontrol ke poli reumatologi untuk penyakit artritis rematoid (AR). Nyeri dirasakan sangat hebat skala 9, kaku tidak bisa bergerak dan hanya bisa menangis, dirasakan tiba-tiba saat bangun tidur di pagi hari selama kurang lebih 15 menit. Nyeri disertai bergetar dan keringat dingin. Nyeri berkurang saat pasien berusaha bergerak dan beraktivitas. Nyeri membaik saat siang hari. Pasien didiagnosis AR 2 bulan yang lalu setelah dirujuk dengan keluhan seluruh tubuh kaku tidak bisa bergerak pada pagi hari selama kurang lebih 20 menit. Pasien diberi *methylprednisolone* 2x8 mg dan rutin dikonsumsi hingga sekarang. Semenjak saat itu, pasien merasa jauh lebih baik hingga 2 hari yang lalu tiba-tiba nyeri muncul lagi dan dirasakan memberat. Sejak 2 bulan pasien merasa berkeringat banyak, sering berdebar-debar, mudah emosi, dan tidak tahan panas padahal sebelumnya pasien sangat suka berjemur.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan *gait* antalgik, nyeri tekan sendi bahu bilateral, siku bilateral, pergelangan tangan bilateral, manus bilateral MCP 1, *boutonniere deformity* digiti 5 manus dextra; *squeeze test* (+) bilateral, keterbatasan ROM pada palmar fleksi bilateral. Pada ekstremitas bawah didapatkan nyeri tekan MTP, PIP, DIP digiti 2, 3, 4 bilateral. Pada pemeriksaan penunjang didapatkan leukositosis (11.490), peningkatan LED (35 mm), dan gambaran radiologi manus sesuai AR manus bilateral yaitu celah sendi PIP I-V dan MCP IV-V manus bilateral menyempit simetris, erosi marginal minimal di kaput phalang proksimal II-IV bilateral, dan densitas tulang-tulang jukstaartikular tampak menurun. Berdasarkan ACR/EULAR 2010, skor pasien adalah 7, sehingga diagnosis AR definitif. Pasien mendapat terapi *methotrexate* 7,5-25 mg/minggu.

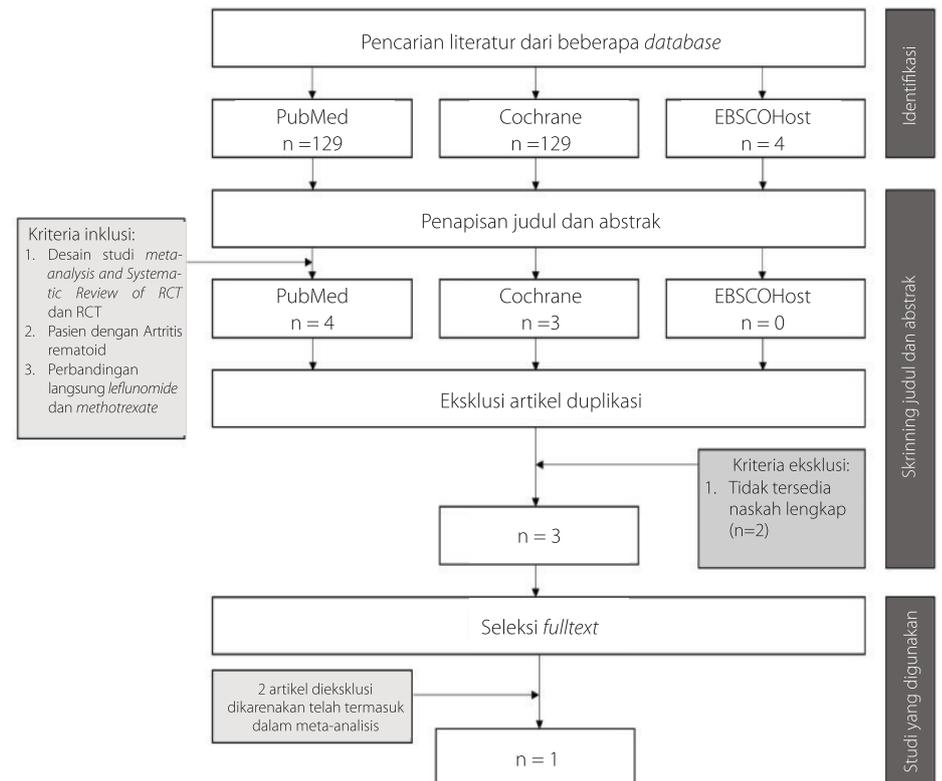
Pertanyaan Klinis

Pertanyaan klinis yang muncul dari skenario dan latar belakang di atas yaitu: "Apakah *leflunomide* lebih efektif dibandingkan *methotrexate* sebagai terapi artritis rematoid?"

Komponen PICO dari pertanyaan klinis tersebut dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 3. Kriteria eligibilitas.

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Desain studi berupa <i>meta-analysis and systematic review of RCT</i> , dan RCT	Tidak tersedia naskah lengkap
Pasien artritis rematoid	Penulisan selain Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia
Perbandingan langsung pengobatan <i>leflunomide</i> dan <i>methotrexate</i>	Penelitian bukan pada manusia



Gambar 1. Diagram alur strategi penelusuran.

Tabel 4. Karakteristik studi.

Penulis (tahun)	Judul Penelitian	Desain Studi	Sampel (n)	Hasil Penelitian
Alfaro-Lara, et al (2017).	<i>Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis</i>	<i>Meta-analysis dan systematic review</i> atas studi RCT (<i>Level of Evidence 1A</i>)	Total 6 RCT dengan total 1.984 pasien	<i>Pooled OR subgroup achievement of ACR20</i> 0,88 [95% CI: 0,74 – 1,06]; $I^2 = 82\%$ <i>Pooled OR subgroup reduction in swollen joint counts</i> -0,82 [95% CI: 0,24 – 1,39]; $I^2 = 83\%$ <i>Pooled OR subgroup reduction of tender joint counts</i> 0,27 [95% CI: -0,40 – 0,94]; $I^2 = 75\%$ <i>Pooled OR subgroup raising in AST/ALT liver enzyme</i> 20 0,38 [95% CI: 0,27 – 0,53]; $I^2 = 76\%$ <i>Pooled OR subgroup appearance of GI symptoms</i> 1,44 [95% CI: 1,17 – 1,79]; $I^2 = 19\%$ <i>Pooled OR subgroup present a non-severe infection</i> 0,87 [95% CI: 0,64 – 1,18]; $I^2 = 0\%$



METODE

Strategi Pencarian

Pencarian artikel dilakukan pada 21-23 Mei 2021 menggunakan 3 database, yaitu Pubmed, Cochrane, dan Scopus. Kata kunci yang digunakan antara lain "leflunomide", "methotrexate", "rheumatoid arthritis", dan "disease activity". Pencarian menggunakan Boolean operator OR dan AND. Detail terminologi untuk setiap database dapat dilihat pada Tabel 2.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria eligibilitas dapat dilihat di Tabel 3.

Seleksi Artikel

Hasil pencarian menggunakan kata kunci pada ketiga basis data elektronik menghasilkan 352 artikel (Gambar 1). Penapisan judul dan abstrak dilakukan berdasarkan jenis studi, relevansi dengan pertanyaan klinis, serta kriteria inklusi. Diperoleh artikel yang kemudian disaring dengan mengeksklusi artikel ganda/duplikasi. Setelah mendapatkan 4 artikel terpilih, dilakukan pembacaan naskah lengkap. Artikel yang terpilih yaitu artikel oleh Alfaró-Lara, et al (2017). Diagram alur strategi penelusuran sesuai gambar 1.

HASIL

Ringkasan Studi

Berdasarkan hasil penelusuran dan seleksi literatur, satu artikel terpilih dengan desain studi meta-analisis dengan PICO laporan ini. Studi tersebut yaitu Alfaró-Lara, et al, tahun 2017. Karakteristik hasil studi dapat dilihat pada Tabel 4.

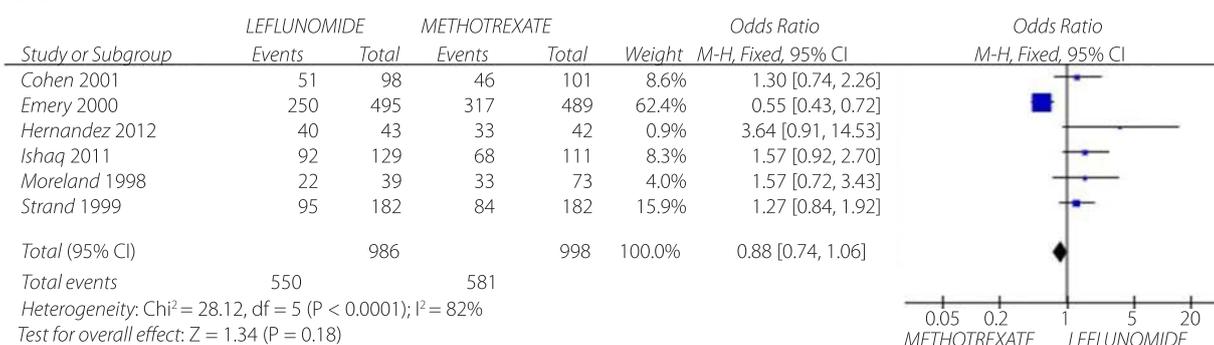
Hasil Telaah Kritis

Telaah kritis menggunakan instrumen adaptasi Central of Evidence-Based Medicine, University

Tabel 5. Telaah validitas studi Alfaró-Lara, et al (2017).¹¹

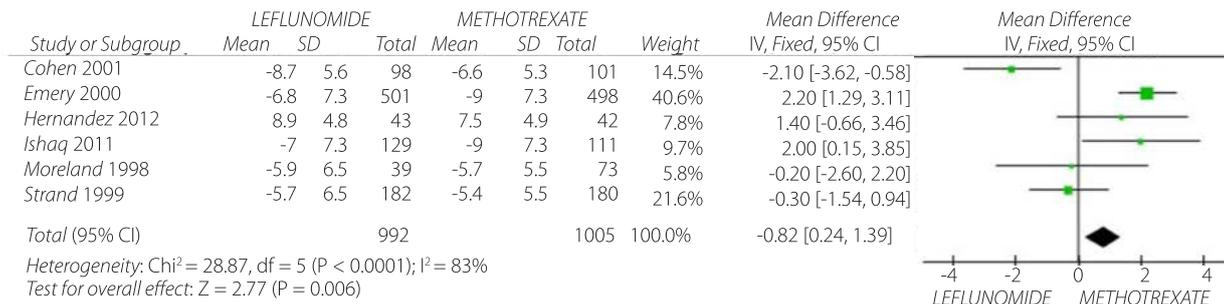
Pertanyaan	Yes/No/Unclear	Keterangan
Apakah PICO dan pertanyaan klinis didefinisikan secara jelas dan spesifik?	Yes	PICO tergambar jelas pada bagian judul dan abstrak studi P: Pasien artritis rematoid (AR) I: Pemberian leflunomide C: Pemberian methotrexate O: Efikasi dan keamanan pengobatan
Apakah PICO digunakan untuk mencari dan memilah artikel yang akan diinklusi?	Yes	PICO dilibatkan dalam menentukan studi yang diinklusi. Kriteria inklusi terdiri dari: (1) Studi RCT, systematic review, atau meta-analisis sebelumnya setidaknya dua dari methotrexate, leflunomide, DMARD lainnya, atau plasebo; (2) Pasien berusia lebih dari 18 tahun dengan diagnosis RA sesuai kriteria ACR 1987 atau ACR/EULAR 2010; (3) Studi melaporkan outcome atau luaran sesuai PICO. Kriteria eksklusi studi ini tidak dijelaskan
Apakah dari pencarian ditemukan seluruh bukti yang relevan?	Yes	Studi menggunakan 4 database online, yaitu The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, dan EMBASE. Studi juga menggunakan American College of Rheumatology dan European League Against Rheumatology
Apakah studi yang dilibatkan sudah ditelaah secara kritis?	Yes	Studi ditelaah secara kritis menggunakan Jadad scale. Penilaian risiko bias menggunakan The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Randomisasi tidak dijelaskan secara jelas pada masing-masing studi.
Apakah semua studi yang dilibatkan memiliki kualitas tinggi?	Yes	Pada bagian hasil, peneliti menjabarkan kualitas masing-masing studi yang diinklusi. Pada hasil perhitungan skor, semua studi berkualitas tinggi
Apakah hasil telaah sistematis tersaji dalam tabel dan forest plot yang sesuai?	Yes	Hasil studi disajikan dalam bentuk forest plot yang sesuai.
Apakah heterogenitas studi telah dinilai dan dijelaskan	Yes	Pada bagian metode sudah dijelaskan rencana penilaian heterogenitas studi. Pada bagian hasil, didapatkan heterogenitas pada bagian luaran klinis pengobatan

Panel A

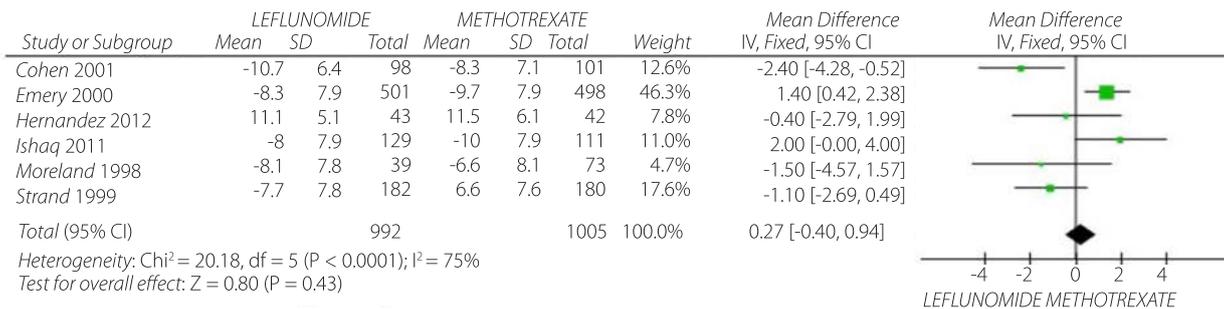




Panel B



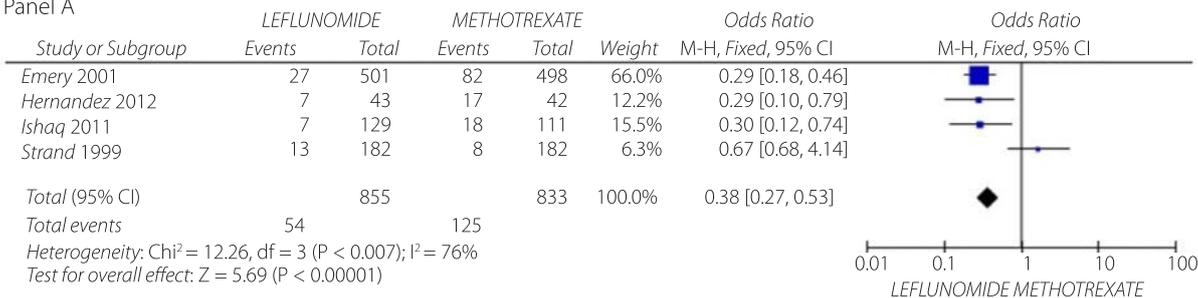
Panel C



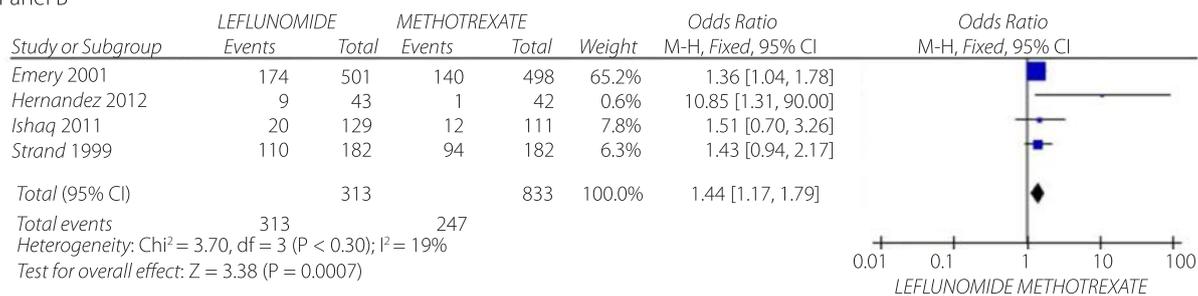
Gambar 2. Forest plot untuk hasil analisis efikasi pada studi Alfaro-Lara, et al (2017).¹¹

Panel A: pencapaian ACR20; Panel B: pengurangan jumlah nyeri sendi; Panel C: pengurangan jumlah bengkak sendi

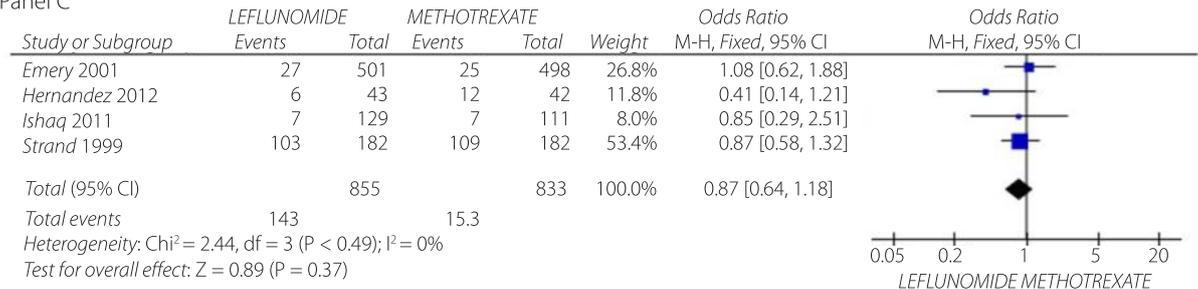
Panel A



Panel B



Panel C



Gambar 3. Forest plot untuk hasil analisis efek samping pada studi Alfaro-Lara, et al (2017).¹¹

Panel A: peningkatan enzim AST/SLT; Panel B: keluhan GI; Panel C: kejadian infeksi tidak berat.



of Oxford untuk studi dengan desain telaah sistematis dan meta-analisis serta desain studi terapi intervensi.¹⁰

Validity

Importance

Hasil *forest plot* studi Alfaro-Lara, *et al*, dapat dilihat pada **Gambar 2** dan **Gambar 3**. *Forest plot* menunjukkan hasil telaah 6 *randomized* pengobatan *leflunomide* dan *methotrexate*. Hasil studi menunjukkan pengobatan *leflunomide* memiliki efikasi yang sama dengan *methotrexate*. Penurunan pembengkakan sendi lebih terlihat pada pengobatan *methotrexate*. Hasil *forest plot* pencapaian ACR20 cenderung ke arah *methotrexate*, namun tidak bermakna secara statistik (0,88 [95% CI: 0,74–1,06]; $p = 0,18$). Hasil *forest plot* membandingkan pengurangan jumlah sendi bengkak memperlihatkan *methotrexate* memiliki hasil lebih baik bermakna dibandingkan *leflunomide* (-0,82 [95% CI: 0,24–1,39]; $p = 0,006$). Tidak ada perbedaan antara *methotrexate* dan *leflunomide* dalam mengurangi jumlah nyeri sendi (0,27 [95% CI: -0,40–0,94]; $p = 0,43$). Hasil *forest plot* efek samping menunjukkan *leflunomide*

Applicability

Tampak pada Tabel 7.

Tabel 7. Telaah *applicability* studi Alfaro-Lara, *et al* (2017).¹¹

Pertanyaan	Yes/No/Unclear	Keterangan
Apakah subjek studi dan pasien memiliki karakteristik yang mirip?	Yes	Pasien sama-sama berusia di atas 18 tahun dengan diagnosis artritis rematoid berdasarkan kriteria ACR/EULAR 2010
Bagaimana kebermaknaan hasil penelitian secara klinis?		Pada studi ini, pencapaian ACR20 dan penurunan nyeri sendi pada pemberian <i>leflunomide</i> tidak berbeda bermakna dengan <i>methotrexate</i> . Namun, penurunan jumlah bengkak sendi lebih banyak pada <i>methotrexate</i> dengan perbedaan bermakna. <i>Leflunomide</i> memiliki profil keamanan peningkatan enzim hati yang lebih buruk, namun keluhan GI yang lebih baik dibanding <i>methotrexate</i> .
Bagaimana perbandingan manfaat terhadap kerugian dan biaya?		Kedua obat dapat ditemukan di Indonesia. <i>Leflunomide</i> lebih mahal dibandingkan <i>methotrexate</i> . Namun, kedua obat tercover oleh BPJS.

menyebabkan peningkatan AST/ALT yang lebih besar (0,38 [0,27–0,53]; $p = 0,007$), namun keluhan gastrointestinal (GI) yang lebih sedikit (1,44 [1,17–1,79]; $p = 0,0007$). Tidak ada perbedaan bermakna dalam kejadian infeksi ringan-sedang (0,87 [0,64–1,18]; $p = 0,37$).¹¹ Hasil *forest plot* lengkap dapat dilihat pada

Gambar 2 dan **Gambar 3**.

DISKUSI

Perbandingan Efektivitas *Leflunomide* dan *Methotrexate* untuk Pengobatan Artritis Rematoid.

Dalam rekomendasi ACR 2012 terkait penggunaan DMARD pada pasien AR,¹² tidak ada preferensi khusus obat monoterapi awal. Pada pasien dengan faktor prognostik buruk, tidak ada kombinasi yang diindikasikan, tetapi monoterapi awal sering berbasis *methotrexate*.¹² EULAR merekomendasikan bahwa setiap pasien yang baru didiagnosis AR diberi pengobatan *methotrexate*; apabila ada kontraindikasi, dapat diberikan DMARD lainnya.⁴

Analisis perbandingan efektivitas pada 6 RCT dalam studi Alfaro-Lara, *et al*, menghasilkan beberapa luaran.¹¹ Luarannya yang dinilai mencakup pencapaian ACR20, pengurangan bengkak sendi, dan pengurangan nyeri sendi. Tidak ada perbedaan probabilitas untuk mencapai ACR20 dalam 52 minggu antara pasien yang menerima *leflunomide* dan *methotrexate*. Di sisi lain, pengurangan jumlah

enzim hati AST/ALT, kejadian infeksi berat, dan keluhan gastrointestinal. Peningkatan enzim hati lebih banyak terjadi pada kelompok *leflunomide*; sedangkan kejadian keluhan GI lebih besar pada kelompok *methotrexate*. Frekuensi kejadian infeksi ringan-sedang tidak berbeda antara *leflunomide* dan *methotrexate*. Efek samping turut menjadi salah satu pertimbangan pemilihan obat pasien AR. Pada pasien dengan kecenderungan penurunan fungsi hati, pemilihan *methotrexate* dapat dipertimbangkan. Pada pasien dengan mual muntah atau gangguan pencernaan lain, penggantian *methotrexate* dengan *leflunomide* menjadi salah satu alternatif.

Keterbatasan Penelitian

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan. Studi RCT dalam meta-analisis Alfaro-Lara, *et al*, termasuk studi tahun 1980-an dan 1990-an, penilaian perbandingan terapi hanya berdasarkan analisis perkembangan kriteria ACR tahun tersebut. Indeks ini secara bertahap ditinggalkan karena tujuan utamanya adalah mengukur perbedaan respons klinis, tetapi tidak dapat menggambarkan status aktivitas penyakit pasien pada titik waktu tertentu. Indeks DAS 28 saat ini digunakan secara luas untuk menilai efektivitas terapi, pengurangan indeks merupakan tujuan utama strategi terapi. Namun, DAS 28 tidak diukur dalam studi Alfaro-Lara, *et al*. Keterbatasan lain adalah hasil studi Alfaro-Lara, *et al*, tidak mempertimbangkan aspek ekonomi obat studi; *leflunomide* mungkin lebih mahal daripada *methotrexate* bahkan dalam formulasi generik.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan telaah literatur, efikasi terapi *leflunomide* dan *methotrexate* pada artritis rematoid sama. Kedua obat tersebut dapat digunakan sebagai terapi pilihan pertama pada artritis rematoid aktif.

Saran

Leflunomide dan *methotrexate* memiliki peran yang sama dalam memperbaiki luaran klinis. Perlu *follow-up* jangka panjang untuk menilai luaran lain yang relevan seperti disabilitas, kerusakan struktural, serta *cost-effectiveness* dengan kontrol faktor eksternal yang lebih baik. Diperlukan juga perbandingan menggunakan RCT yang terbaru.

bengkak sendi lebih besar pada pemberian *methotrexate*.

Perbandingan efek samping antara *leflunomide* dan *methotrexate* juga dinilai dalam studi ini, namun hanya 4 studi yang dapat dianalisis. Luarannya yang dinilai mencakup peningkatan



DAFTAR PUSTAKA

1. Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, Bansal P, Al-Dhahir MA. Rheumatoid arthritis. StatPearls [Internet]. 2021 [cited 2021 May 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>.
2. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk diagnosis dan pengelolaan artritis reumatoid. Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2013.
3. Maru D, Mulla E. Rheumatoid arthritis. *InnovAiT* 2019;0(0):1–8.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. 34. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
5. Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(Suppl. 1):S9-19.
6. Braun J, Kastner P, Flaxenberf P, Wahriwsch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81. DOI: 10.1002/art.23144.
7. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van derLaar MA, Huizinga TW, Kruijssen MW, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:423–6. DOI: 10.1136/ard.62.5.423.
8. Davis JM, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:659-73. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.03.011.
9. Dayer JM, Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:404-12.
10. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625–9. DOI: 10.1002/acr.21641.
11. Centre for Evidence-Based Medicine University of Oxford. Systematic review appraisal sheet [Internet]. 2010. Available from: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/diy-systematic-review-appraisal-worksheet.pdf>.
12. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA, PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):133–9. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.07.020.