

PENGARUH WAKTU PEMBERIAN ANTAGONIS RESEPTOR IL-6 PADA PASIEN COVID-19 KRITIS TERHADAP MORTALITAS DAN PERBAIKAN KLINIS

Yehezkiel Alexander Eduard George¹, Gurmeet Singh²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo

ABSTRACT

Latar Belakang: Pada COVID-19 kritis, terdapat pelepasan masif IL-6 yang dapat menyebabkan terjadinya acute respiratory distress syndrome (ARDS). Oleh karena itu, pemberian antagonis reseptor IL-6 diharapkan dapat mengurangi gejala dan kematian. Namun, belum terdapat bukti yang cukup terkait waktu pemberian antagonis reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 yang berat dan kritis.

Tujuan: Laporan kasus berbasis bukti ini dibuat untuk mengetahui waktu pemberian antagonis reseptor IL-6 untuk menurunkan mortalitas dan memperbaiki klinis pada pasien COVID-19 kritis.

Metode: Penelusuran studi dengan desain systematic review and meta analysis of RCT dan randomized controlled trial (RCT) melalui PubMed, Cochrane, dan Science Direct. Kemudian, studi dilakukan seleksi dan dilanjutkan telaah kritis menggunakan panduan dari Central of Evidence Based Medicine (CEBM) Oxford University.

Hasil: Didapatkan 1 studi systematic review and meta analysis of RCT oleh Lin dkk dan 1 studi RCT oleh Lescure dkk. Hasil yang didapatkan adalah pemberian antagonis reseptor IL-6 tidak terlalu berpengaruh pada mortalitas (OR = 0,92; 95% CI, 0,66-1,28), tetapi memberikan efek yang baik terhadap perbaikan klinis. Kedua studi tersebut memberikan antagonis reseptor IL-6 pada 10 hari pertama sejak timbul gejala.

Kesimpulan: Pemberian antagonis reseptor IL-6, terutama tocilizumab, pada 10 hari pertama sejak timbul gejala membantu memperbaiki klinis pasien, tetapi tidak berhubungan dengan mortalitas.

Kata Kunci: COVID-19 kritis, antagonis reseptor IL-6, waktu pemberian, mortalitas, perbaikan klinis

ABSTRACT

Background: In critical COVID-19, there were massive release of IL-6 which could lead to ARDS. Therefore, administration of IL-6 receptor antagonists was expected to reduce symptoms and mortality. However, there was insufficient evidence regarding the timing of administration of IL-6 receptor antagonists in severe and critical COVID-19 patients.

Objective: This evidence-based case report was conducted to determine the timing of administration of IL-6 receptor antagonists to reduce mortality and improve clinical outcomes in critically ill COVID-19 patients.

Methods: A systematic review and meta analysis of RCT and randomized controlled trial (RCT) was searched through PubMed, Cochrane, and Science Direct databases. Then, the study was selected and appraised critically using guidelines from the Central of Evidence Based Medicine (CEBM) Oxford University.

Result: There was 1 systematic review and meta analysis of RCT studies by Lin et al and 1 RCT study by Lescure et al. We found that the administration of IL-6 receptor

antagonists had no significant effect on mortality (OR = 0,92; 95% CI, 0,66-1,28), but had a good effect on clinical improvement. Both studies administered IL-6 receptor antagonists in the first 10 days of symptom onset.

Conclusion: Administration of IL-6 receptor antagonists, especially tocilizumab, in the first 10 days after onset of symptoms improved clinical outcomes, but was not associated with mortality.

Keywords: Critical COVID-19, IL-6 receptor antagonist, time of administration, mortality, clinical improvement

Correspondence :

Yehezkiel Alexander Eduard George
Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia. Dept. Ilmu Penyakit Dalam,
RSUPN Cipto Mangunkusumo
Email: yehezkiel.alexander@ui.ac.id

How to cite this article :

PENGARUH WAKTU PEMBERIAN ANTAGONIS RESEPTOR IL-6 PADA PASIEN COVID-19 KRITIS TERHADAP MORTALITAS DAN PERBAIKAN KLINIS

ILUSTRASI KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 47 tahun datang ke IGD dengan keluhan sesak napas semakin memberat sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Enam hari SMRS, pasien mengalami demam disertai menggigil dan badan terasa pegal. Tiga hari SMRS, pasien juga mengalami batuk berdahak, dahak kental, berwarna putih, sulit dikeluarkan. Pasien juga mengalami sesak, sehingga aktivitas sehari-hari menjadi terganggu. Satu hari SMRS, dahak keluar dengan bercak darah saat batuk. Keluhan sesak saat tidur telentang, mual, muntah, gangguan BAB, gangguan BAK disangkal. Pasien juga tidak memiliki riwayat diabetes melitus, hipertensi, asma, dan alergi. Pasien juga tidak pernah terkonfirmasi COVID-19 dan belum pernah mendapatkan vaksinasi COVID-19. Hasil pemeriksaan fisik menunjukkan pasien tampak sesak, kesadaran *compos mentis*. Tekanan darah pasien 128/89, frekuensi nadi 90 x/menit, frekuensi napas 22 x/menit, suhu 37 C, SpO₂ 95% on HFNC (*high flow nasal cannula*) 60 lpm. Pada pemeriksaan paru didapatkan ronki basah kasar pada kedua lapang paru, tidak ada *wheezing*. Pemeriksaan fisik lainnya dalam batas normal. Hasil pemeriksaan darah perifer didapatkan leukositosis. Selain itu, antigen SARS-CoV-2 menunjukkan hasil reaktif. Pada pemeriksaan kadar IL-6, hasilnya 102 pg/ml. Pemeriksaan foto toraks menunjukkan kesan pneumonia dan kardiomegali. Saat ini, hari ke-6 pasca muncul gejala, pasien masih tampak sesak. Diagnosis pasien saat ini adalah *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) akibat COVID-19.

LATAR BELAKANG

Pandemi COVID-19 (*coronavirus disease-19*) belum berakhir. Sampai 31 Juli 2021, jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 mencapai 3,4 juta kasus dan 94 ribu kematian.¹ COVID-19 disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*). SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang masuk ke dalam sel tubuh manusia melalui

reseptor ACE2 yang banyak ditemukan pada paru, jantung, ginjal, dan usus. Reseptor ini juga sangat berkaitan dengan penyakit kardiovaskular.²

Saat ini, transmisi COVID-19 dari manusia ke manusia menjadi penyebab utama penyebaran yang agresif di komunitas.³ Setelah virus masuk dan menginfeksi sel tubuh, pasien COVID-19 dapat tidak mengalami gejala, tetapi juga dapat bermanifestasi ringan sampai kritis. Hal tersebut dipengaruhi oleh faktor virus, penjamu, dan lingkungan. Gejala ringan yang dialami pasien dapat berupa demam, batuk, anosmia, dan nyeri otot. Sementara itu, gejala yang berat adalah sesak napas, ARDS, sepsis, dan dapat berujung pada kematian.^{3,4}

Pada kasus berat dan kritis, tubuh merespons patogen SARS-CoV-2 dengan pelepasan sitokin secara masif, terutama IL-6. Hal ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga terjadi perpindahan cairan plasma ke jaringan, termasuk alveolus yang menyebabkan terjadinya ARDS dan dapat berujung pada kematian.⁵ Oleh karena itu, ditemukan salah satu terapi yang dapat digunakan pada COVID-19 adalah anti IL-6 (*tocilizumab*).⁴

Tocilizumab dan obat anti IL-6 lainnya akan menghambat ikatan antara IL-6 dan reseptornya, sehingga tidak terjadi transduksi sinyal. Berbagai penelitian telah dilakukan terkait penggunaan antagonis reseptor IL-6 pada pasien COVID-19. Saat ini, pedoman tatalaksana COVID-19 di Indonesia merekomendasikan pemberian tocilizumab secara selektif pada kasus COVID-19 yang berat.⁴

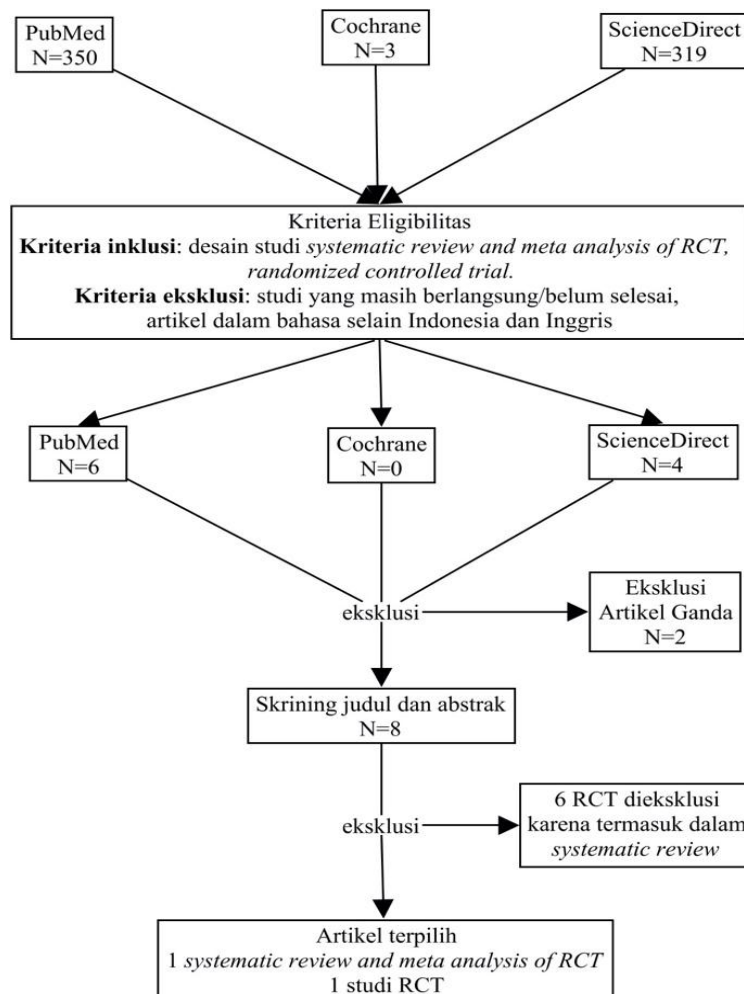
Antagonis reseptor IL-6 yang berperan menghambat IL-6 juga memiliki efek immunosupresif yang justru dapat menyebabkan infeksi sekunder pada pasien, terutama pasien yang terpasang ventilator. Maka dari itu, waktu pemberian antagonis reseptor IL-6 yang tidak tepat perlu dihindari terkait risiko infeksi sekunder.⁴ Sampai saat ini, belum terdapat bukti yang cukup terkait waktu pemberian antagonis reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 yang kritis. Oleh

karena itu, laporan kasus berbasis bukti ini dibuat untuk meninjau waktu yang tepat dalam memberikan antagonis reseptor IL-6 pada pasien COVID-19 kritis.

METODE PENELITIAN

Penelusuran literatur dilakukan pada 12 Agustus 2021 di berbagai *journal databases*, seperti PubMed, Cochrane, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan adalah “COVID-19”, IL-6 *receptor antagonist*”, “tocilizumab”, dan “mortality”.

Kriteria inklusi pada studi ini adalah desain studi *systematic review and meta analysis of RCT*, *randomized controlled trial* (RCT), dan luaran penelitian berupa mortalitas, perbaikan klinis, dan waktu pemberian antagonis reseptor IL-6. Sementara itu, artikel selain bahasa Indonesia dan Inggris, serta artikel yang belum selesai dieksklusi. Setelah proses seleksi, didapatkan 1 artikel *systematic review and meta analysis of RCT* dan 1 artikel RCT. Alur strategi penelusuran literatur dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Strategi Penelusuran Literatur

HASIL

Berdasarkan alur strategi pencarian dan seleksi literatur, didapatkan 1 studi dengan desain *systematic review and meta analysis*

of RCT oleh Lin dkk. dan 1 studi dengan desain RCT oleh Lescure dkk. Karakteristik kedua studi dapat dilihat di **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis, Tahun	Lescure dkk, 2021	Lin dkk, 2021
Desain Studi	RCT	<i>Systematic review and meta analysis of RCT</i>
Populasi	Pasien terkonfirmasi COVID-19 <2 minggu dengan manifestasi berat atau kritis	Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan manifestasi berat atau kritis
Jumlah pasien	332	3267
Nama Obat IL-6RA	Sarilumab 200 mg dan Sarilumab 400 mg	Tocilizumab 8 mg/kgBB
Administrasi	Infus intravena kontinu	Infus intravena
Intervensi Waktu Pemberian	4-5 hari sejak timbul gejala sesak	7-11 hari sejak timbul gejala sesak
Mortalitas	30 (9%) subjek dalam 29 hari	24,4% (hari ke-28)
Perbaikan Klinis	Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai ≥ 2 poin pada <i>seven point clinical status</i> . Med: 10 hari ($p > 0,05$)	Kebutuhan ventilasi mekanik pada hari ke-28. N=494 (OR 0,75)
Jumlah Pasien	84	3047
Kontrol	Placebo	Placebo
Mortalitas	7 (8,3%) subjek pada hari ke-29	29,9% (hari ke-28)
Perbaikan Klinis	Waktu yang dibutuhkan untuk mencapai ≥ 2 poin pada <i>seven point clinical status</i> . Med: 12 hari	Kebutuhan ventilasi mekanik pada hari ke-28. N=480 (OR 0,75)

Selanjutnya, kedua studi dilakukan telaah kritis menggunakan panduan dari *Central of Evidence Based Medicine (CEBM) Oxford University* untuk jenis studi telaah sistematis

dan RCT. Hasil telaah kritis untuk studi Lin dkk dapat dilihat di Tabel 2 dan studi Lescure dkk dapat dilihat di Tabel 3-5.

Tabel 2. Telaah Kritis Studi Lin dkk.

Author, Year	Clear PICO	Relevant evidence	Include only high quality studies	Appropriate tables and plots	OR	Heterogeneity
Lin, 2021	Ya	Ya	Tidak	Ya	OR = 0,92; 95% CI, 0,66-1,28	62%

Tabel 3. Telaah *Validity* Studi Lescure dkk

<i>Validity</i>	
Question	Yes/No/Unclear

<i>Was the assignment of patients to treatments randomised? And was the randomisation list concealed?</i>	Yes
<i>Were all patients who entered the trial accounted for at its conclusion? And were they analysed in the groups to which they were randomised?</i>	Yes
<i>Were patients and clinicians kept "blind" to which treatment was being received?</i>	Yes
<i>Aside from the experimental treatment, were the groups treated equally?</i>	Yes
<i>Were the groups similar at the start of the trial?</i>	Yes

Tabel 4. Telaah *Importance* Studi Lescure dkk

Parameter	Sarilumab 400 mg	Sarilumab 200 mg
<i>Relative Risk Reduction (RRR)</i>	0,02	-0,2
<i>Absolute Risk Reduction (ARR)</i>	0,003; 95% CI (-0,21 – 0,22)	-0,2; 95% CI (-0,08 - -0,68)
<i>Number Needed to Treat (NNT)</i>	415,2	-57,8

Tabel 5. Telaah *Applicability* Studi Lescure dkk

<i>Applicability</i>	
<i>Question</i>	<i>Yes/No/Unclear</i>
<i>Is your patient so different from those in the study?</i>	No
<i>Is the therapy feasible to my patient?</i>	No
<i>Is the potential benefit of the therapy much than the risk?</i>	Unclear

PEMBAHASAN

Pemberian antagonis reseptor IL-6 pada pasien dengan ARDS akibat COVID-19 menunjukkan hasil yang bervariasi. Pada studi oleh Lescure dkk, pemberian sarilumab 400 mg menurunkan mortalitas (RR = 0,97), tetapi tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok plasebo ($p > 0,05$). Hal ini juga didapatkan pada telaah sistematis oleh Lin dkk. bahwa mortalitas antara kelompok terapi tocilizumab dan kontrol tidak berbeda signifikan (OR = 0,92; 95% CI, 0,66-1,28). Hal ini berbeda dengan telaah sistematis sebelumnya oleh Malgie dkk⁶ yang menyatakan bahwa pemberian tocilizumab dapat menurunkan mortalitas pasien COVID-19. Meskipun begitu, telaah sistematis oleh Malgie dkk juga menginklusi studi observasional, sedangkan telaah sistematis oleh Lin dkk hanya menginklusi studi dengan desain RCT. Oleh karena itu, level bukti telaah sistematis oleh Lin dkk

lebih tinggi dan didapatkan bahwa pemberian tocilizumab tidak menurunkan mortalitas pasien COVID-19.

Meskipun telaah sistematis oleh Lin dkk tidak menemukan efek penurunan mortalitas pada penggunaan tocilizumab pada pasien COVID-19 berat dan kritis, studi tersebut menemukan bahwa penggunaan tocilizumab berhubungan dengan penurunan kebutuhan ventilasi mekanik (OR = 0,75; 95% CI, 0,62-0,90) dan admisi ke unit rawat intensif (OR = 0,51; 95% CI, 0,28-0,92).⁷ Hal ini dapat dijelaskan oleh kemampuan tocilizumab dalam menghambat reseptor IL-6 secara efektif, sehingga mencegah terjadinya badai sitokin yang dipikirkan sebagai dasar patogenesis terjadinya ARDS. Hal tersebut juga dibuktikan oleh sebuah studi yang menemukan peningkatan kadar IL-6 pada pasien terinfeksi COVID-19, terutama dengan manifestasi berat dan kritis. Hal ini juga berkaitan dengan prognosis pasien.⁸

Namun, studi oleh Lin dkk⁷ tidak menilai efek tocilizumab terhadap waktu yang dibutuhkan untuk memperbaiki klinis pasien. Sementara itu, studi oleh Lescure dkk⁹ melakukan penilaian terhadap waktu yang dibutuhkan untuk mencapai perbaikan klinis. Perbaikan klinis pasien pada studi Lescure dkk⁹ dinilai menggunakan *seven point clinical status*. Perbaikan klinis didefinisikan sebagai poin lebih dari sama dengan 2 ketika pasien tidak membutuhkan ventilasi mekanik invasif, tidak membutuhkan suplementasi oksigen, atau sudah pulang dari rumah sakit. Studi tersebut menemukan bahwa penggunaan sarilumab membutuhkan waktu yang lebih pendek untuk mencapai perbaikan klinis meskipun tidak berbeda secara signifikan.⁹ Sayangnya, sampai pada laporan kasus berbasis bukti ini ditulis, belum terdapat studi mengenai pengaruh pemberian tocilizumab terhadap waktu yang dibutuhkan untuk mencapai perbaikan klinis. Selanjutnya, pada studi Lescure dkk, pemberian sarilumab 200 mg justru meningkatkan mortalitas pasien COVID-19 (RR = 1,2). Hal ini berbeda dengan studi lain yang menggunakan tocilizumab, yaitu pemberian tocilizumab cenderung menurunkan mortalitas pasien COVID-19. Berbagai studi RCT sebelumnya juga menemukan bahwa penggunaan tocilizumab memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan plasebo. Penelitian oleh Bae dkk¹⁰ yang membandingkan tocilizumab dan sarilumab pada pasien reumatoid arthritis (RA) menunjukkan penggunaan tocilizumab lebih efektif dibandingkan dengan sarilumab.¹⁰ Namun, penelitian tersebut merupakan penelitian pada pasien RA. Oleh karena itu, masih diperlukan penelitian yang membandingkan efektivitas tocilizumab dan sarilumab pada pasien COVID-19. Di Indonesia, antagonis reseptor IL-6 yang banyak digunakan dan tersedia adalah tocilizumab. Untuk sarilumab, masih belum digunakan di Indonesia. Oleh karena itu, sarilumab tidak dapat diberikan pada pasien di laporan kasus ini. Waktu pemberian antagonis reseptor IL-6 pada berbagai studi yang diinklusi masih

sangat bervariasi dan masih belum ada kesepakatan mengenai hal tersebut. Studi Lescure dkk⁹ memberikan tocilizumab pada hari ke-2 sampai hari ke-10 sejak timbul gejala dengan nilai tengah hari ke-4 dan hari ke-5. Studi yang diinklusi pada Lin dkk⁷ menunjukkan waktu yang lebih bervariasi. Sebagian besar studi memberikan tocilizumab pada hari ke-6 sampai hari ke-10 sejak timbul gejala. Sebuah studi observasional oleh Diaz dkk¹¹ membandingkan efek pemberian tocilizumab dalam 10 hari pertama dan setelah hari ke-10 sejak timbul gejala. Hasil studi tersebut mengatakan bahwa pemberian tocilizumab pada 10 hari pertama memperbaiki klinis pasien secara lebih cepat, menurunkan waktu perawatan di *intensive care unit* (ICU) dan rumah sakit, serta menurunkan kebutuhan admisi ICU. Namun, pemberian tocilizumab setelah hari ke-11, justru menurunkan mortalitas dalam 90 hari secara signifikan. Studi tersebut juga mengatakan bahwa waktu pemberian tocilizumab tidak berpengaruh terhadap *adverse events*. Meskipun begitu, studi ini merupakan studi observasional yang memiliki level bukti rendah. Oleh karena itu, diperlukan desain studi RCT mengenai waktu yang tepat untuk memberikan tocilizumab pada pasien COVID-19.

KESIMPULAN

Pemberian antagonis reseptor IL-6, terutama tocilizumab, pada pasien COVID-19 kritis dapat memperbaiki klinis pasien, tetapi tidak terlalu berpengaruh pada mortalitas pasien. Dosis yang digunakan adalah 8 mg/kg dan sebaiknya diberikan pada waktu kurang dari 10 hari sejak gejala timbul. Pasien pada kasus ini, dapat diberikan tocilizumab dengan dosis 8 mg/kg dan masih berada dalam 10 hari pertama sejak gejala timbul, tepatnya hari ke-6. Namun, pemberian tocilizumab pada pasien ini bertujuan untuk membantu perbaikan klinis pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. PUSDATIN. Peta sebaran [Internet]. Satuan Tugas Penanganan COVID-

19. 2021 [cited 2021 Jul 24]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J.* 2020;4(5):955–67.
3. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
4. Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW. Pedoman tatalaksana COVID-19. *Pedoman Tatalaksana COVID-19.* 2020. 36-37 p.
5. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol.* 2021;93(1):275–99.
6. Malgie J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis.* 2020;72(11):e742–9.
7. Lin WT, Hung SH, Lai CC, Wang CY, Chen CH. The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* 2021;96(March):107602.
8. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970–5.
9. Lescure F-X, Handa H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(May):522–32.
10. Lee YH, Song GG. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and filgotinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2020;79(6):590–603.
11. Diaz RM, García MAA, Muñoz FJT, Perez LES, Gonzalez MM, Bermejo JAM, et al. Does timing matter on tocilizumab administration? Clinical, analytical and radiological outcomes in COVID-19. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;1–6.