

**PENGGUNAAN ANTIBODI  
MONOKLONAL SEBAGAI TERAPI  
PILIHAN PADA PENDERITA ARTRITIS  
REUMATOID UNTUK MENCEGAH  
KOMPLIKASI KARDIOVASKULER**

**Leonard Christianto Singjie<sup>1</sup>, Immanuel Felix<sup>1</sup>,  
Reynaldo Halomoan Siregar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Katolik Indonesia  
Atma Jaya, Jakarta

**ABSTRAK**

**Pendahuluan.** Penyakit kardiovaskular adalah penyakit dengan tingkat kematian tertinggi di dunia. Angka kematian di Indonesia pada tahun 2016 sebesar 37%. Salah satu penyebab penyakit kardiovaskular adalah penyakit autoimun. Artritis Reumatoid (RA) adalah penyakit autoimun yang sering menimbulkan komplikasi penyakit kardiovaskuler. Tatalaksana yang tepat pada penyakit RA akan mencegah komplikasi kardiovaskuler.

**Pembahasan.** Artritis reumatoid adalah penyakit inflamasi kronis yang berdampak pada persendian. Inflamasi kronis ini juga menyebabkan efek pada pembuluh darah dengan menyebabkan terbentuknya aterosklerosis. Pada pasien RA, aterosklerosis disebabkan oleh sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ , yang mengaktifasi reaksi imun dan menyebabkan terbentuknya plak hingga dapat menyebabkan ruptur. Selain proses inflamasi, obat antiinflamasi non steroid yang seringkali digunakan untuk mengobati RA, juga dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular sebanyak 2-3 kali. OAINS memiliki hubungan dengan apoptosis sel dan memiliki efek kardiotosik akibat peningkatan ROS dan kolesterol yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian menemukan *anti-IL-1 $\beta$*  antibodi monoklonal yang disebut Canakinumab. *IL-1 $\beta$*  adalah mediator inflamasi yang poten. Canakinumab bekerja dengan cara menetralkan sinyal dari *IL-1 $\beta$*  dan menurunkan inflamasi pada pasien dengan penyakit autoimun sehingga mengurangi kemungkinan pasien terkena penyakit kardiovaskular. Penelitian yang dilakukan untuk mengetahui dosis poten Canakinumab, menemukan bahwa 150 mg Canakinumab selama dua minggu adalah dosis paling poten. **Kesimpulan:** Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa antibodi monoklonal dapat digunakan sebagai terapi pilihan pada penderita RA untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular terkait dengan RA.

**Kata Kunci:** antibodi monoklonal, penyakit kardiovaskular, Artritis Reumatoid, *anti-IL-1 $\beta$*  monoclonal antibody, inflamasi

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cardiovascular disease is a disease with the highest mortality rates in the world. CVD accounts for 31% death around the world in 2015. In Indonesia, CVD caused 37% death in 2016. One of many risk factors for CVD is autoimmune disease. Rheumatoid Arthritis (RA) as an autoimmune disease has the highest prevalence among other autoimmune diseases. **Discussion:** RA is a chronic inflammation disease that affect someone's joints. This chronic inflammation also affect vascular by promoting the development of atherosclerosis. Atherosclerosis in RA is caused by proinflammation cytokines like IL-6 and TNF- $\alpha$  that activate immune cells related to plaque formation. Together with other factors, this process could lead to the rupture of the plaque. Besides the inflammation process, NSAID that is used to treat RA could also raise the CVD risk by 2-3 times higher. NSAID is related to cell apoptosis and has cardiotoxic effect because



there will be an increase in ROS level and cholesterol level and could lead to Cardiovascular diseases. Several studies found that there is an anti-IL-1 $\beta$  monoclonal antibody called Canakinumab. IL-1 $\beta$  itself is a potent inflammation mediator. Canakinumab works by neutralize the signal from IL-1 $\beta$  and depress the inflammation in patient with autoimmune disease and decrease the development of CVD. A study was conducted to test the most potent dose for Canakinumab. The result show that 150mg Canakinumab for 2 weeks is the most potent dose. **Conclusion:** According to several studies, monoclonal antibody can be use as a drug of choice for RA therapy to prevent cardiovascular disease related to rheumatoid arthritis.

**Keywords:** monoclonal antibody, Cardiovascular Disease, Rheumatoid Arthritis, anti-IL-1 $\beta$  monoclonal antibody, inflammation

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit dengan tingkat mortalitas nomor satu di seluruh dunia. Menurut data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2015, sebanyak 17,7 juta (31%) orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular.<sup>[1]</sup> Di Indonesia sendiri, penyakit kardiovaskular menyumbang mortalitas sebesar 37% pada tahun 2016, lebih banyak dari kematian akibat penyakit tidak menular lainnya.<sup>[2]</sup>

Tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular di dunia disebabkan oleh berbagai macam faktor resiko yang ada pada masyarakat, salah satunya penyakit autoimun. Arthritis Reumatoid merupakan salah satu penyakit autoimun yang berkaitan dengan peningkatan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada penduduk di dunia. Arthritis Reumatoid merupakan penyakit autoimun dengan prevalensi terbanyak di dunia, menurut penelitian Scott Hayter dan Mathew Cook pada tahun 2012 di Amerika Serikat.<sup>[3]</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Avina-Zubieta, 50% dari kematian awal penderita penyakit Arthritis Reumatoid disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Hal ini bisa disebabkan karena disregulasi imun dan juga adanya efek samping dari pengobatan Arthritis Reumatoid. Pengobatan Arthritis Reumatoid yang banyak digunakan pada saat ini adalah OAINS. Penggunaan OAINS yang berlebih dapat menyebabkan dampak negatif pada sistem kardiovaskular akibat dari efek samping OAINS. Sehingga semakin lama orang terkena Arthritis Reumatoid, semakin besar kemungkinan seorang pasien terkena penyakit kardiovaskular.<sup>[4]</sup>

Melihat kondisi di atas, maka dibutuhkan sebuah alternatif pengobatan

Arthritis Reumatoid yang tidak memiliki dampak negatif terhadap penyakit kardiovaskular. Penelitian terakhir menemukan bahwa Canakinumab, sebuah antibodi monoklonal yang berpotensi untuk mengobati penyakit tertentu, terbukti dapat mengurangi resiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Canakinumab juga dapat berguna dalam mengobati penyakit autoimun, salah satunya Arthritis Reumatoid. Sehingga, Canakinumab berpotensi dalam menurunkan resiko penyakit kardiovaskular pada penderita Arthritis Reumatoid.<sup>[5]</sup>

## 2. PEMBAHASAN

### 2.1. Arthritis Reumatoid dan Penyakit Kardiovaskuler

Arthritis Reumatoid adalah penyakit inflamasi kronik yang dapat mempengaruhi persendian. Hal ini disebabkan akibat kegagalan sistem imun, sehingga menyerang bagian dari tubuh sendiri. Gejala pada penderita Arthritis Reumatoid adalah:

1. Rasa nyeri, panas, dan pembengkakan pada sendi,
2. Rasa nyeri memburuk terutama pada pagi hari,
3. Demam, rasa lelah, dan juga terdapat penurunan berat badan.

Pada awal perjalanan penyakit, Arthritis Reumatoid menyerang sendi - sendi kecil. Seiring berjalannya waktu, gejala - gejala tersebut menyebar pada sendi yang lebih besar, seperti pergelangan tangan, lutut, siku, dan juga pinggul. Sebagian besar gejala Arthritis Reumatoid dirasakan pada kedua sisi (bilateral).

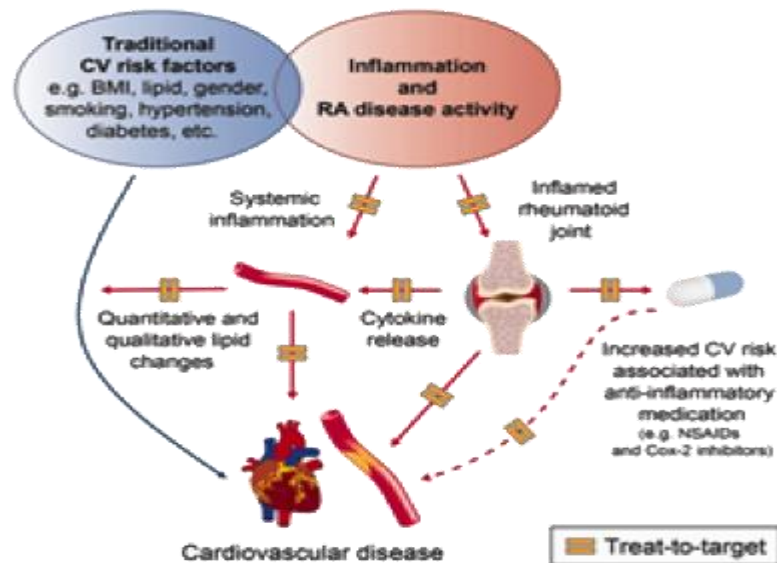
Pada sekitar 40% dari pasien juga merasakan nyeri pada daerah tubuh lainnya. Arthritis Reumatoid juga bisa menyerang beberapa bagian tubuh lainnya, seperti kulit, mata, hati, dan pembuluh darah. Pada pembuluh darah,



inflamasi sistemik pada pasien RA, berkaitan erat dengan percepatan pada perkembangan *atherosclerosis*. Adanya peningkatan sintesis dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada sirkulasi sistemik, menjadi faktor penting dalam terjadinya disfungsi endotelial. TNF- $\alpha$  akan menginduksi pelepasan sitokin dengan mengaktifasi monosit dan IL-6 akan mengaktifasi sel imun yang terkait dalam pembentukan plak.<sup>[6]</sup>

Selain adanya sitokin

proinflamasi, proses terjadinya *atherosclerosis* ditandai oleh beberapa hal lain seperti adanya akumulasi dari partikel lemak, sel imun, autoantibodi, dan juga autoantigen. Semua faktor tersebut akan mengakibatkan terjadinya penebalan pada tunika intima pembuluh darah. Penebalan ini dihubungkan dengan berkurangnya elastisitas, penyempitan lumen, penurunan aliran darah, dan terjadi ruptur pada plak.<sup>[7]</sup>



**Gambar 1.** Hubungan Artritis Reumatoid dan Penyakit Kardiovaskular<sup>[8]</sup>

Disfungsi endotelial merupakan tahap pertama dari terjadinya aterosklerosis. Faktor lain yang berhubungan dengan hal ini adalah konsentrasi angiotensin II yang tinggi, hipertrofi otot polos, *peripheral resistance*, dan oksidasi LDL.<sup>[9]</sup> Perbedaan bentuk kerusakan juga berkaitan dengan peningkatan adhesi leukosit terhadap endotel dan juga peningkatan permeabilitas endotel dengan ekspresi *multiple Vascular Cell Adhesion Molecules* (VCAM), *Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1), *selectins*, dan *chemokines*.<sup>[10]</sup> Makrofag juga dihubungkan dengan upregulasi dari TLR (*Toll Like Receptor*) yang akan meningkatkan deretan aktivasi makrofag dan pelepasan NO, oksigen reaktif, endotelin, dan enzim proteolitik. Hal-hal tersebut akan berakibat pada peningkatan resiko dari terjadinya ruptur.<sup>[11]</sup>

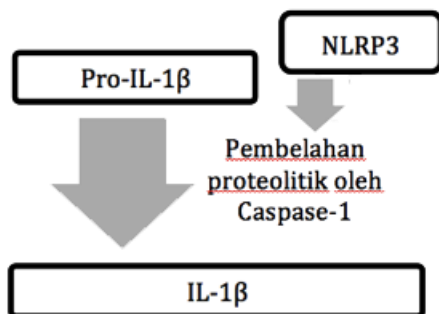
Melihat keadaan di atas, dapat disimpulkan bahwa risiko penyakit jantung meningkat pada pasien dengan RA. Tingginya beban inflamasi pada RA merupakan penyebab pada peningkatan risiko penyakit jantung hingga 2-3 kali lipat. Selain itu, terapi anti-inflamasi pada Artritis Reumatoid seperti OAINS, juga meningkatkan risiko penyakit jantung. Hal ini dikarenakan penggunaan OAINS mengakibatkan apoptosis sel dan juga mempunyai efek kardi toksik oleh karena adanya peningkatan ROS yang menimbulkan stres oksidatif.<sup>[8]</sup> Selain itu keberhasilan dalam pengobatan RA pada studi-studi yang dilakukan menemukan bahwa terdapat peningkatan kadar kolesterol.<sup>[12]</sup>

## 2.2. Canakinumab

Canakinumab adalah anti-IL-1 $\beta$  antibodi monoklonal yang dikembangkan oleh Novartis. Canakinumab bekerja dengan menetralkan sinyal dari IL-1 $\beta$

sehingga menekan inflamasi pada pasien dengan penyakit autoimun. Menurut data pada model binatang dan studi *in vitro*, IL-1 $\beta$  merupakan mediator inflamasi yang lebih poten dibandingkan dengan IL-1 $\alpha$ . IL-1 $\beta$  adalah sitokin yang mengeluarkan gen pro-inflamasi yang berfungsi dalam respon imun dan inflamasi, akan tetapi IL-1 $\beta$  juga berperan dalam penyakit – penyakit autoimun, misalnya Arthritis Reumatoid. IL-1 $\beta$  dapat diproduksi oleh beberapa tipe sel, yaitu makrofag, keratinosit, fibroblast, mikroglia, astrosit, mast, endothelial, neuronal, dan juga sel Schwann. Ketidaknormalan pada produksi IL-1 $\beta$  merupakan karakteristik dan penyakit autoimun, terutama pada penyakit autoinflamasi.

Canakinumab berikatan terhadap IL-1 $\beta$  dengan tingkat afinitas yang tinggi untuk mencegah terjadinya ikatan antara IL-1 $\beta$  dengan reseptor tipe 1 dan tipe 2. Akibat tidak terjadinya ikatan antara IL-1 $\beta$  dengan reseptor tipe 1 dan tipe 2, maka reaksi inflamasi pada pasien tidak terjadi. Canakinumab juga tidak mengakibatkan reaksi silang dengan IL-1 $\alpha$  sehingga cocok digunakan sebagai terapi.



**Gambar 2.** Mekanisme Aktivasi IL-1 $\beta$ <sup>[13]</sup>

Transmisi Canakinumab dapat dilakukan secara intravena maupun subkutan. Pada penelitian yang dilakukan terhadap 24 subyek, ditemukan bahwa Canakinumab mampu mengurangi IL-1 $\beta$  dalam tubuh sampai lebih dari 90%. Penelitian penggunaan Canakinumab saat ini terus berlanjut terhadap beberapa penyakit yang memiliki prevalensi yang cukup tinggi di kalangan masyarakat.<sup>[5]</sup>

### 2.3. Penggunaan Canakinumab

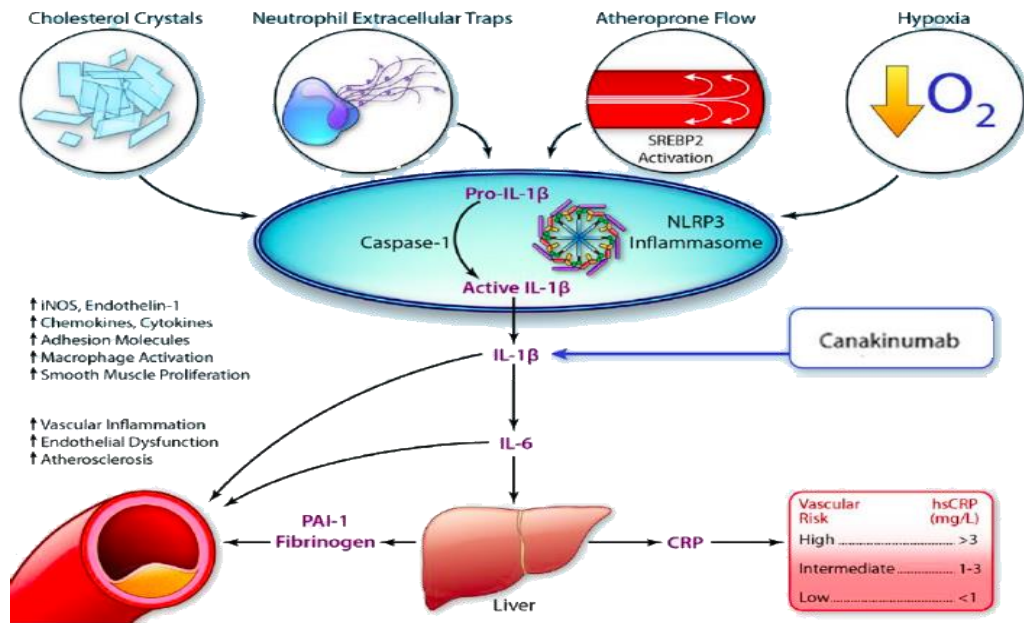
#### terhadap Arthritis Reumatoid dan Penyakit Kardiovaskular

Sebagai anti-IL-1 $\beta$  antibodi monoklonal, Canakinumab dapat digunakan sebagai terapi untuk Arthritis Reumatoid. Dalam sebuah penelitian, terapi dengan menggunakan Canakinumab ini dilakukan selama 12 minggu terhadap 274 pasien yang menderita Arthritis Reumatoid. Pemberian Canakinumab diberikan secara acak yang terbagi atas 4 regimen, yaitu :

1. 150 mg Canakinumab secara subkutan per 4 minggu
2. 300 mg Canakinumab secara subkutan (2 injeksi 150 mg Canakinumab per 2 minggu)
3. 600 mg Canakinumab secara intravena untuk dosis awal, lalu diikuti dengan dosis 300 mg per 2 minggu
4. Placebo secara subkutan per 2 minggu

Dari hasil yang didapatkan pada penelitian ini, pemberian Canakinumab 150 mg secara subkutan per 4 minggu menunjukkan hasil terapi yang jauh lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian placebo. Respon yang signifikan juga ditemukan pada pemberian Canakinumab 300 mg secara subkutan per 2 minggu, akan tetapi perbedaannya dengan placebo tidak signifikan. Tidak ditemukan juga perbedaan yang signifikan pada pemberian Canakinumab 600 mg secara intravena yang diikuti dengan pemberian 300 mg Canakinumab secara subkutan per 2 minggu bila dibandingkan dengan pemberian placebo.<sup>[14]</sup>

Dalam menetralkan IL-1 $\beta$  pada pasien RA, Canakinumab menunjukkan efek intraseluler, pemberian Canakinumab dapat memberikan umpan balik negatif pada produksi IL-1 $\beta$  dan normalisasi konsentrasi IL-1 $\beta$  pada orang yang sehat. Secara farmakologi, Canakinumab mengikat dan menangkap IL-1 $\beta$  dan dengan demikian menetralkan aktivitasnya, mencegah interaksi dengan reseptornya (IL-1 $\beta$ R). Injeksi subkutan tunggal 150 mg Canakinumab pada pasien RA menunjukkan bahwa konsentrasi serum puncak terjadi sekitar 7 hari; disposisi obat nampak linier dan stasioner, dengan waktu paruh berkisar antara 22 sampai 33 hari.



**Gambar 3.** Mekanisme Kerja Canakinumab terhadap Penyakit Kardiovaskular<sup>[15]</sup>

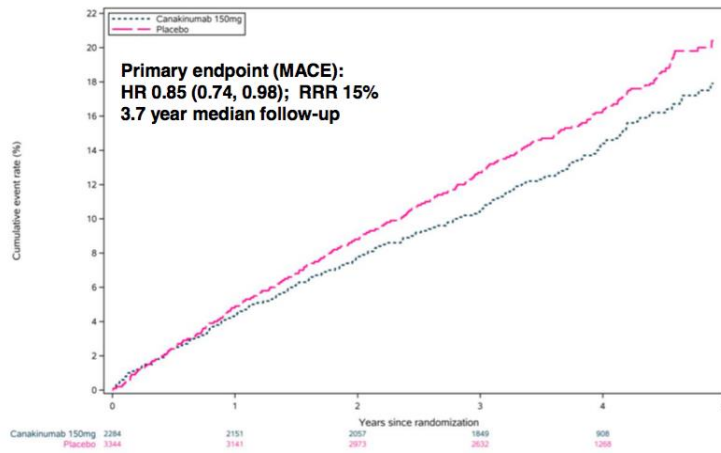
Dalam penelitian penggunaan Canakinumab pada pasien Arthritis Reumatoid, didapatkan hasil yang menunjukkan bahwa pemberian Canakinumab dapat menurunkan aktivitas inflamasi. Berdasarkan penelitian mengenai risiko penyakit jantung pada pasien dengan Arthritis Reumatoid, menunjukkan bahwa semakin tinggi aktivitas inflamasi akan berdampak pada peningkatan risiko terjadinya penyakit jantung. Karena aktivitas inflamasi dapat diturunkan pada pemberian terapi Canakinumab, para peneliti melakukan uji coba terhadap pasien dengan riwayat penyakit jantung dengan aktivitas inflamasi pada tubuhnya.

Uji klinis penggunaan Canakinumab telah dilakukan pada 10.061 orang dengan riwayat penyakit jantung dan kadar *C-reactive protein* sensitivitas tinggi (Hs-CRP) diatas 2mg/L, kadar *C-reactive protein* ini menandakan adanya inflamasi yang bisa menjadi indikasi risiko terkena penyakit jantung. Pasien dengan penyakit RA, mengalami proses inflamasi oleh karena auto-imun sehingga akan terjadi peningkatan dari kadar *C-reactive protein*, dan hal ini berhubungan dengan pengurangan sirkulasi daripada kolesterol dalam tubuh, yang bisa meningkatkan risiko penyakit jantung. Para peneliti

melakukan uji klinis dan membandingkan hasil penggunaan antara dosis 50 mg sejumlah 2.170 pasien, 150 mg sejumlah 2.284 pasien, 300 mg sejumlah 2.263 pasien, dengan penggunaan placebo sejumlah 3.344 pasien. Canakinumab diberikan secara injeksi subkutan setiap 3 bulan dalam kurun waktu selama 4 tahun. Hasil yang di dapat setelah 4 tahun penelitian, menunjukkan tingkat risiko terjadinya penyakit jantung setelah percobaan uji klinis Canakinumab. Berikut adalah hasilnya :

1. Grup placebo menunjukkan hasil rata-rata 4,5 kejadian per tahun per 100 pasien
2. Grup 50 mg menunjukkan hasil rata-rata 4,11 kejadian penyakit jantung per tahun per 100 pasien (tidak signifikan bila dibandingkan dengan placebo)
3. Grup 150 mg menunjukkan hasil rata-rata 3,86 kejadian penyakit jantung per tahun per 100 pasien (15% menurunkan risiko penyakit jantung bila dibandingkan dengan placebo)
4. Grup 300 mg menunjukkan hasil rata-rata 3,9 kejadian penyakit jantung per tahun per 100 pasien (14% menurunkan risiko penyakit jantung bila dibandingkan dengan placebo)

## Benefit apparent within first year of treatment and sustained throughout trial duration



6.

7.

**Gambar 4.** Tingkat Efektivitas Canakinumab Terhadap Plasebo<sup>[15]</sup>

Dosis 150 mg merupakan dosis yang terbaik dalam menurunkan risiko terkena penyakit jantung karena dosis ini paling signifikan dalam menurunkan risiko penyakit jantung karena inflamasi dibandingkan dengan dosis lainnya.<sup>[17]</sup>

### 3. SIMPULAN

Tingginya tingkat mortalitas akibat penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa metode yang selama ini digunakan kurang efektif. Arthritis Reumatoid turut menambah tingkat mortalitas dari penyakit kardiovaskular, dimana ditemukan, bahwa 50% dari kematian dini pasien RA adalah akibat dari penyakit kardiovaskular. Hal ini disebabkan oleh karena adanya pengaruh RA pada pembentukan aterosklerosis. Selain itu, pengobatan RA yang selama ini digunakan turut memperbesar resiko terjadinya penyakit kardiovaskular.

Berdasarkan pada penelitian – penelitian yang telah kami kaji, kami menemukan bahwa Canakinumab memiliki kemampuan untuk mengobati penyakit Arthritis Reumatoid dan mampu mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu dapat disimpulkan, antibodi monoklonal dapat digunakan sebagai terapi pilihan pada penderita RA untuk mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular terkait dengan RA.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs)* [Internet]. 2017 May 17 [cited 2017 Sep 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
2. World Health Organization, others. *Noncommunicable diseases country profiles 2014*. 2014 [cited 2017 Sep 22]; Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf)
3. The Autoimmune Registry. *Estimates of Prevalence for Autoimmune Disease*. 2012 [cited 2017 Sep 21]. Available from: <http://www.autoimmuneregistry.org/autoimmune-statistics/>
4. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. "Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps." *Ther Adv Musculoskelet Dis*. (2016). 22 September 2017. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872174/>>
5. Dhimolea E. "Canakinumab." *mAbs* (2010). 22 September 2017. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065636#>>
6. Choy E. "Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." *Rheumatology* (2012). 22 September



2017. <  
[https://academic.oup.com/rheumatology/article/51/suppl\\_5/v3/1787104](https://academic.oup.com/rheumatology/article/51/suppl_5/v3/1787104)>
7. Amaya-Amaya J, Montoya-Sánchez L, Rojas-Villarraga A. "Cardiovascular Involvement in Autoimmune Diseases." *BioMed Res Int* (2014). 2017 Sep 21. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142566/>>
8. Ghosh R, Alajbegovic A, Gomes AV. "NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species." *Oxid Med Cell Longev* (2015). 2017 Sep 21. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592725/>>
9. Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Rueda M, Aguirre C. "Homocysteine, Antiphospholipid Antibodies And Risk Of Thrombosis In Patients With Systemic Lupus Erythematosus." *Lupus* (2004). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15645748>>
10. López-Mejías R, Genre F, González-Juanatey C, González-Gay MA. "Autoantibodies And Biomarkers Of Endothelial Cell Activation In Atherosclerosis." *VASA* (2014). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627313>>
11. López-Pedraza C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. "Cardiovascular Risk In Systemic Autoimmune Diseases: Epigenetic Mechanisms Of Immune Regulatory Functions." *Clin Dev Immunol* (2012). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941583>>
12. Kraakman MJ, Dragoljevic D, Kammoun HL, Murphy AJ. "Is The Risk Of Cardiovascular Disease Altered With Anti-Inflammatory Therapies? Insights From Rheumatoid Arthritis." *Clin Transl Immunol* (2016). 2017 Sep 21. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910124/>>
13. Ridker PM. "Closing the Loop on Inflammation and Atherothrombosis: Why Perform the Cirt and Cantos Trials?" *Trans Am Clin Climatol Assoc* (2013). 2017 Sep 21. <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874021>>
14. Ait-Oudhia S, Lowe PJ, Mager DE. "Bridging Clinical Outcomes of Canakinumab Treatment in Patients With Rheumatoid Arthritis With a Population Model of IL-1 $\beta$  Kinetics." *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* (2012). 2017 Sep 21. <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835885>>
15. "Novartis Phase III Study Shows ACZ885 (Canakinumab) Reduces Cardiovascular Risk In People Who Survived A Heart Attack" . Novartis. 2017. 2017 Sep 22. Available from: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-phase-iii-study-shows-acz885-Canakinumab-reduces-cardiovascular-risk>
16. American College of Cardiology. *Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study*. By Paul M. Ridker dan Anthony A. Bavry. 2017. 2017 Sep 21. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/08/26/08/35/cantos>
17. NHS. *Anti-inflammatory drug may help prevent heart attacks*. By Bazian. 2017. 2017 Sep 21. Available from: <https://www.nhs.uk/news/heart-and-lungs/anti-inflammatory-drug-may-help-prevent-heart-attacks/>

