

TINJAUAN PUSTAKA

Pengaruh Terapi Dupilumab Pada Dermatitis Atopik Sedang Hingga Berat

Elaine Purnomo¹, Eka Narayana Chandra², Dian Ardiana³

1. Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya; 2. Departemen Kulit dan Kelamin RSAL Dr. Ramelan, Surabaya; 3. Departemen Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya

Korespondensi: Dian Ardiana ; email: dian.ardiana@hangtuah.ac.id; no hp: 08165456991)

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh terapi dupilumab pada dermatitis atopik sedang hingga berat; **Metode:** Artikel ini disusun berdasarkan *review* beberapa literatur yang berhubungan dengan pengaruh terapi dupilumab terhadap pengobatan dermatitis atopik sedang hingga berat; **Hasil:** Pada penelusuran literatur didapatkan pengaruh terapi dupilumab terhadap pengobatan dermatitis atopik sedang hingga berat berupa perbaikan indeks skor keparahan lesi serta peningkatan kualitas hidup pasien dermatitis atopik sedang hingga berat; **Kesimpulan:** Terdapat pengaruh terapi dupilumab terhadap perbaikan indeks skor keparahan lesi dan peningkatan kualitas hidup pasien dermatitis atopik sedang hingga berat.

Kata kunci: Dupilumab; anti-IL-4R α ; Dermatitis Atopik; Keparahan Lesi; Kualitas Hidup

Abstract

Objective: to determine effect of dupilumab therapy on the treatment of moderate to severe atopic dermatitis; **Methods:** this article is based on several literature review related to the effect of dupilumab therapy on the treatment of moderate to severe atopic dermatitis by various research methods; **Results:** literature review reveals that the effect of dupilumab therapy on the treatment of moderate to severe atopic dermatitis was an improvement in the lesion severity score index and increasement in the quality of life of patients with moderate to severe atopic dermatitis; **Conclusion:** Dupilumab therapy has effect on improving the lesion severity score index and enchancing quality of life of patients with moderate to severe atopic dermatitis.

Keywords: Dupilumab; anti-IL-4R α ; Atopic Dermatitis; Lesion Severity; Quality of Life

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) adalah dermatosis inflamasi kambuhan kronis ditandai oleh eritema, pruritus, skuama dan xerosis. DA secara klinis didiagnosis oleh keterkaitannya dengan sensitivitas yang dimediasi IgE terhadap zat alergen, dan kondisi lain seperti riwayat atopi pribadi atau keluarga.¹ Penyebab DA multifaktorial. DA ditandai oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang menyebabkan disfungsi sawar, adanya keabnormalan struktur kulit, dan juga pemicu ekstrinsik atau alergen yang berhubungan dengan hiperaktivitas respon imun intrinsik sehingga terjadi kaskade inflamasi serta pruritus.² DA dapat bermanifestasi kapan saja dalam kehidupan, namun insidensi biasanya memuncak pada masa bayi dan bisa berlanjut hingga bertahun-tahun dengan terjadinya relaps-remisi.³ Sekitar 50% kasus DA pediatrik persisten hingga dewasa.² Prevalensi DA terus meningkat, khususnya pada anak usia 6-7 tahun dan di negara berpenghasilan rendah. Prevalensi yang relatif tinggi di Amerika Latin atau Asia Tenggara.⁴

Lesi kulit pada DA sedang hingga berat dapat meliputi area permukaan yang luas dan sering terkait dengan rasa gatal yang parah. Lesi pruritus dapat menyebabkan gangguan tidur termasuk kesulitan tidur dan terbangun pada malam hari. Hal ini bisa menyebabkan gejala kecemasan, depresi, hingga kualitas hidup yang berkurang. Peningkatan suhu tubuh saat tidur akan memicu rasa gatal yang kuat, dan menggaruk di malam hari merupakan gerakan refleks yang tidak disadari. Berbeda dengan menggaruk disiang hari melibatkan elemen sadar.^{2,5}

Steroid topikal, imunomodulator topikal,

serta fototerapi sering tidak adekuat dalam memberikan efek terapi yang terus-menerus, meskipun efek positif dari obat topikal tersebut bermanfaat dalam menurunkan peradangan dan mengembalikan fungsi pertahanan epidermal. Pasien yang memiliki respon buruk terhadap imunosupresi topikal, biasanya menggunakan imunosupresi sistemik termasuk kortikosteroid oral, siklosporin atau mikofenolat mofetil.² Penggunaan obat imunosupresif oral pada pasien dengan DA berat sering kali dihentikan dengan alasan ketidakefektifan dan efek sampingnya, seperti gejala neurologis, gangguan pencernaan dan gejala seperti kelelahan atau flu. Selain itu, untuk pasien dengan gangguan ginjal dan hipertensi yang tidak terkontrol, penggunaan kortikosteroid oral, mikofenolat mofetil, dan siklosporin adalah pilihan pengobatan yang kurang layak karena resiko tinggi dalam memperburuk komorbiditas.²

Mengingat buruknya respon terapi yang dihasilkan serta efek samping yang timbul pada terapi DA secara sistemik pada umumnya, maka diperlukan agen yang lebih efektif dan menjanjikan untuk memenuhi kebutuhan pengobatan DA sedang hingga berat dengan tentunya disertai efek samping yang minimal.²

DA memiliki karakteristik inflamasi yang digerakkan oleh Th2. Penghambatan molekul yang berhubungan dengan Th2, sitokin interleukin IL-4 dan IL-13, akan mengurangi inflamasi yang lebih besar.⁶ Seperti diketahui, bermulanya DA dengan adanya gangguan keseimbangan sawar kulit menyebabkan pengiriman sinyal TSLP (*thymic stromal lymphopoeitin*) dan TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*) yang berhubungan dengan aktivitas IL-4 dan IL-13 oleh Th2.

Hal ini menyebabkan induksi diferensiasi sel-B yang mengalihkan ke klas imunoglobulin E (IgE) serta mengurangi ekspresi protein penghalang keratinosit, seperti filagrin, involucrin, dan lorikrin, yang memicu hiperplasia epidermal. Mengingat bahwa IL-4 dan IL-13 berikatan melalui reseptor IL-4R α , kunci dari mediator inflamasi pada penyakit ini, maka IL-4R α menjadi target perhatian dalam pengobatan DA.²

Dupilumab merupakan antibodi anti α -interleukin-4 reseptor (IL-4R α) yang menghambat pensinyalan IL-4 dan IL-13 melalui inhibisi reseptor IL-4 tipe 1 dan 2 pada berbagai sel imun.⁶ Penghambatan kedua sitokin ini mengurangi efek sinergis pada peradangan alergi yang merupakan karakteristik DA dan menghasilkan normalisasi ekspresi gen kulit dari lesi ke kulit non lesi, pengurangan ekspresi TARC, dan kemanjuran dalam menekan rasa gatal.² Dupilumab relatif aman dan efektif, serta efek samping yang lebih baik untuk pengobatan sistemik yang tersedia saat ini.^{1,2} Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini untuk mengetahui pengaruh terapi dupilumab terhadap perubahan indeks skor keparahan lesi serta kualitas hidup pasien dermatitis atopik sedang hingga berat.

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah *literature review* terhadap artikel penelitian yang terpublikasi secara internasional maupun nasional. Pencarian dilakukan pada *database* jurnal *Google Scholar*, *Mendeley* dan *PubMed* dengan menggunakan kata kunci: 'Dupilumab and Atopic Dermatitis' dan 'Dupilumab Quality of Life'. Termasuk pada batasan pencarian

adalah publikasi antara tahun 2015-2020 dan terindeks Scimago atau SINTA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dupilumab pada perbaikan skor keparahan lesi pasien DA dewasa

Uji coba monoterapi dupilumab fase III LIBERTY AD SOLO1 dan SOLO2 selama 16 minggu, terhadap 1379 pasien dewasa secara acak menerima plasebo atau dosis awal 600 mg dupilumab diikuti dosis perawatan 300 mg dupilumab tiap minggu (tm) atau tiap 2 minggu (t2m). Berdasarkan penilaian *Investigator Global Assessment* (IGA) skor 0 atau 1 dengan penurunan 2 poin atau lebih, dicapai 37% dan 38% pada kelompok kohort tm dan t2m pada pasien di SOLO1. Hasil dalam SOLO2 serupa, dengan 36% kelompok dupilumab tm dan t2m. Sebaliknya, jumlah kelompok plasebo SOLO1 dan SOLO2 hanya 10% dan 8% saja. Nilai $p < 0,001$ pada IGA kelompok dupilumab dibandingkan plasebo.

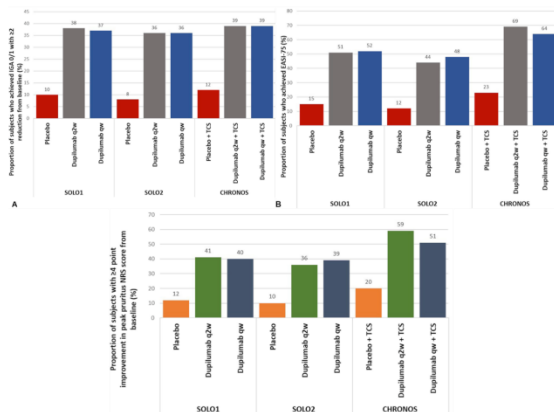
Bila dinilai menggunakan *Eczema Area Severity Index* (EASI), sebanyak 52% pasien pada SOLO1 dan 48% pasien pada SOLO2 mencapai tingkat perbaikan 75% pada skor EASI (EASI-75) dengan terapi dupilumab 300 mg tm. Pasien dengan pengobatan dupilumab 300 mg t2m mencapai EASI-75 sebesar 51% di SOLO1 dan 44% di SOLO2, sedangkan kelompok plasebo SOLO1 dan SOLO2 hanya 15% dan 12%.

Pasien dengan perbaikan skor *Pruritus Numerical Rating Scale* (P-NRS) ≥ 4 pada SOLO1 sebanyak 40%, 41%, dan 12% (tm, t2m, dan plasebo) sedangkan pada SOLO2 sebanyak 39%, 36%, dan 10%.⁷

Uji coba fase III lainnya, LIBERTY AD CHRONOS, mengevaluasi, dupilumab +kortikosteroid topikal (TCS) dibandingkan dengan plasebo+TCS selama 52 minggu. Sekitar 15% subjek CHRONOS mencapai

EASI-75 pada minggu ke-16 dibandingkan studi SOLO1 dan SOLO2. EASI-75 dipertahankan sampai setahun pada 64% pasien dengan dupilumab 300 mg tm+TCS. Pasien yang menerima dupilumab t2m, 65% mencapai EASI-75 selama 52 minggu. Hanya 22% dari pasien dengan plasebo mencapai EASI-75 dalam setahun. Pasien dengan dupilumab menderita lebih sedikit flare DA (hanya 13% dan 14% dari tiap pasien yang menerima tm dan t2m, dibandingkan plasebo sebesar 41% selama 1 tahun [$p < 0,0001$]).⁷

Dupilumab+TCS selama setahun juga terbukti secara statistik signifikan pada skor Pruritus Numerical Rating Scale (P-NRS) pada minggu ke-2 dibandingkan dengan plasebo. Pasien dengan perbaikan ≥ 4 poin skor P-NRS pada minggu ke-16 secara signifikan lebih besar pada pasien yang diobati dupilumab tm dan t2m (51% dan 59%) daripada plasebo (20% [$P < 0,0001$]).⁷



Gambar 1. Proporsi pasien yang mencapai IGA 0/1, EASI-75, dan Peak Pruritus-NRS dari baseline⁷

Dupilumab terhadap kualitas hidup pasien DA dewasa

Data SOLO1 dan SOLO2 yang dikumpulkan menggunakan analisis kovarian (ANCOVA), membandingkan dupilumab 300 mg tm atau t2m subkutan dibandingkan plasebo untuk mengetahui perubahan kualitas

hidup pasien yang diukur dengan skor *the 5-dimension 3-level EuroQoL (EQ-5D)* dari *baseline*. Sebanyak 1379 pasien mempunyai skor EQ-5D *baseline* berkisar antara 0,611-0,629 di seluruh kelompok perlakuan. Pasien dengan pengobatan dupilumab pada kedua dosis melaporkan peningkatan signifikan kualitas hidup atau *Health Related Quality of Life (HRQoL)* pada minggu 16 dilihat dengan peningkatan skor EQ-5D.⁸

EQ-5D dimension	Number (%) of patients					
	Placebo qw		Dupilumab 300 mg qw		Dupilumab 300 mg q2w	
	Baseline, n = 459	Week 16, n = 423	Baseline, n = 462	Week 16, n = 431	Baseline, n = 457	Week 16, n = 440
Mobility						
No problems	380 (82.8)	364 (86.1)	364 (79.0)	406 (94.2) ^a	367 (80.3)	407 (92.5) ^b
Some problems	75 (16.3)	58 (13.7)	92 (20.0)	25 (5.8) ^a	87 (19.0)	33 (7.5) ^b
Confined to bed	4 (0.9)	1 (0.2)	5 (1.1)	0	3 (0.7)	0
Self-care						
No problems	389 (84.7)	374 (88.4)	399 (86.6)	415 (96.3) ^a	386 (84.5)	417 (94.8) ^c
Some problems	70 (15.3)	49 (11.6)	60 (13.0)	16 (3.7) ^a	69 (15.1)	22 (5.0) ^c
Unable to do	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.2)
Usual activities						
No problems	245 (53.4)	294 (69.5)	247 (53.6)	370 (85.8) ^a	268 (58.6)	374 (85.0) ^c
Some problems	191 (41.6)	119 (28.1)	192 (41.6)	58 (13.5) ^a	171 (37.4)	64 (14.5) ^c
Unable to do	23 (5.0)	10 (2.4)	22 (4.8)	3 (0.7)	18 (3.9)	2 (0.5) ^b
Pain/discomfort						
No problems	97 (21.1)	166 (39.2)	84 (18.2)	268 (62.2) ^a	87 (19.0)	273 (62.0) ^c
Some problems	254 (55.3)	225 (53.2)	274 (59.4)	156 (36.2) ^a	283 (61.9)	163 (37.0) ^c
Extreme pain/discomfort	108 (23.5)	32 (7.6)	103 (22.3)	7 (1.6) ^a	87 (19.0)	4 (0.9) ^a
Anxiety/depression						
No problems	231 (50.3)	273 (64.5)	227 (49.2)	316 (73.3) ^b	236 (51.6)	329 (74.8) ^b
Some problems	194 (42.3)	131 (31.0)	201 (43.6)	110 (25.5)	193 (42.2)	107 (24.3) ^b
Extremely anxious or depressed	34 (7.4)	19 (4.5)	33 (7.2)	5 (1.2) ^a	28 (6.1)	4 (0.9) ^b

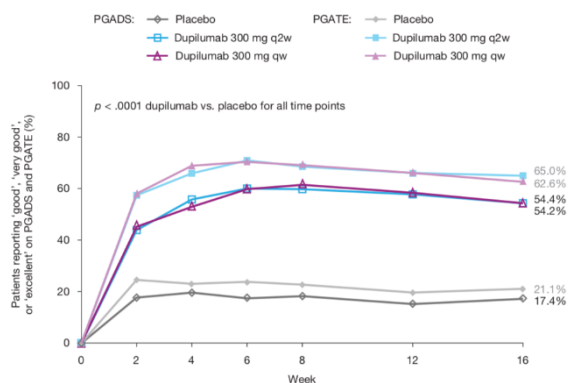
EQ-5D 5-dimension 3-level EuroQoL, qw once weekly, q2w every 2 weeks
^a $P < 0.0001$, ^b $P < 0.05$, and ^c $P < 0.001$ vs. placebo at 16 weeks using Fisher's exact test

Gambar 2. Keluhan pasien pada skor dimensi EQ-5D individu awal *baseline* dan 16 minggu.⁸

Gambar 2 menunjukkan perubahan bermakna secara klinis. Pada awalnya, terdapat proporsi pasien yang cukup banyak yang melaporkan dimensi EQ-5D seperti 'nyeri/ ketidaknyamanan, kecemasan/depresi dan aktivitas seperti biasa' sebagai suatu 'masalah'. Perbaikan dalam EQ-5D pada minggu ke-16 tampak pada proporsi pasien yang melaporkan tiga dimensi tersebut menjadi 'tidak ada masalah' dengan dupilumab tm 62,2-85,8% dan t2m 62-85% dibanding plasebo 39,2–69,5%; semua $P < 0,05$. Hasil terapi dupilumab lebih mengalami peningkatan yang bermakna pada HRQoL pasien DA

sedang hingga berat dibanding pasien dengan plasebo. Pada EQ-5D minggu ke-16 sebesar 62,0-62,2% pasien dengan dupilumab melaporkan 'tidak ada masalah nyeri/ketidakyamanan', dibanding 39,2% pasien plasebo, dan 37,8-37,9% pasien dengan dupilumab melaporkan 'rasa nyeri/ketidakyamanan beberapa dan ekstrem', berbeda dengan 60,8% plasebo.⁸

HRQoL juga dinilai dengan *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, *Patient Global Assessment of Disease Status (PGADS)*, *Patient Global Assessment of Treatment Effect (PGATE)* dan *Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)*. Rata-rata DLQI *baseline* 14,7-15,1 mulai meningkat pada minggu ke-2 dan bertahan hingga minggu ke-16. Rata-rata HADS (SD) *baseline* 13-13,7 (7,4-8,3), dengan dupilumab gejala kecemasan dan depresi pada minggu ke-2 membaik dibandingkan plasebo. Perbaikan dipertahankan sampai minggu ke-16.



Gambar 3. Pasien yang melaporkan status *good, very good, atau excellent* pada *Patient Global Assessment of Disease Status (PGADS)* dan *Patient Global Assessment of Treatment Effect (PGATE)*.⁹

Perspektif pasien tentang status penyakit dan keefektifan terapi dupilumab yang diukur dengan PGADS dan PGATE,

meningkat dari waktu ke waktu, dengan lebih banyak pasien dalam kelompok dupilumab t2m dan t4m melaporkan status 'baik,' 'sangat baik,' atau 'excellent' pada minggu ke-16, yaitu 54,2% dan 54,4% dibanding 17,4% plasebo; $p < 0,0001$ dengan PGADS, dan dengan PGATE 62,6% dan 65% dibanding 21,1% plasebo; $p < 0,0001$.

Gambar 3 perbaikan dirasakan oleh lebih dari 70% pasien dengan dupilumab. Peningkatan signifikan juga terlihat pada skor POEM minggu ke-2 dibanding plasebo; $p < 0,0001$.⁹

Dupilumab pada perbaikan skor keparahan lesi dan kualitas hidup pasien DA remaja

Kemanjuran dan keamanan monoterapi dupilumab subkutan dalam diteliti pada uji coba fase 3 LIBERTY AD ADOL (NCT03054428) selama 16 minggu pada pasien remaja (12-17 tahun) dengan DA sedang hingga berat yang tidak terkontrol secara memadai dengan terapi topikal. Dari 251 pasien yang diacak, 85 menerima plasebo, 84 dupilumab 300 mg t4m, dan 82 dupilumab 200/300 mg t2m. Pada minggu 16, pasien mencapai skor IGA 0 atau 1 dengan dupilumab lebih besar dibanding plasebo, yaitu 24,4% (t2m), 17,9% (t4m) dan 2,4% (plasebo); $p < 0,001$ kedua rejimen. Peningkatan skor EASI-75 41,5% (t2m), 38,1% (t4m) dibanding 8,2% plasebo; $p < 0,001$ kedua rejimen. Prosentase perubahan puncak P-NRS harian dari *baseline* ke minggu 16 sebesar -47,9 (t2m), -45,5 (t4m), -19,0 (plasebo) dan SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) -51,6 (t2m), -47,5 (t4m), -17,6 (plasebo); kedua regimen $p < 0,001$. Kemanjuran rejimen t2m secara umum lebih unggul daripada t4m. Pada minggu ke-16, lebih banyak pasien dupilumab daripada plasebo mencapai

peningkatan ≥ 3 atau 4 poin dalam Pruritus-NRS, EASI-50, atau EASI-90 (semuanya $p < 0,001$).¹⁰

Dupilumab pada pasien DA dewasa yang intoleransi terhadap terapi siklosporin

De Bruin-Weller dkk¹¹ menjelaskan LIBERTY AD CAFÉ, yaitu uji coba keefektifan dan keamanan dupilumab bersama dengan TCS pada orang dewasa dengan DA yang tidak merespon/intoleransi terhadap siklosporin (CsA), atau pada pasien yang secara medis tidak disarankan CsA. Terdapat 390 pasien diskriminasi, 325 diacak, dan 318 menyelesaikan uji coba. Metode percobaan LIBERTY AD CAFÉ fase III selama 16 minggu yaitu uji coba buta ganda, acak, terkontrol dengan plasebo. Pasien diacak 1:1:1, subkutan dupilumab 300 mg tm (n=110) atau t2m (n=107) atau plasebo (n=108) diikuti 12 minggu periode *open-label extension* dan keamanan terapi.

Kelompok perlakuan memiliki *baseline* awal yang serupa, dengan skor median masing-masing, untuk EASI 31,1-31,7; IGA 3; Pruritus-NRS 6,4-7,0; SCORAD 66,1-67,5 dan POEM 19-20. Secara signifikan lebih banyak pasien kelompok dupilumab tm+TCS dan t2m+TCS mencapai peningkatan EASI-75 pada minggu 16 dibanding kelompok plasebo+TCS (59,1% dan 62,6% dibanding 29,6%; $P < 0,0001$). Sedangkan EASI-50 minggu ke-16 dicapai 85% pasien dupilumab+TCS pada kedua dosis. Respon bermakna secara klinis pada populasi pasien dengan penyakit awal yang berat. Jumlah pasien POEM yang mencapai ≥ 4 poin perbaikan sebanyak 77,1%/ 84%/ 42,1% (tm/ t2m/ plasebo ; $p < 0,001$). Pasien yang dinilai dengan IGA mencapai IGA 0/1 dan mengalami perbaikan ≥ 2 poin pada minggu ke-16 sebanyak 39,1%, 40,2%, 13,9% dengan signifikansi juga $p < 0,001$. Dupilumab + TCS secara signifikan

meningkatkan *Health-Related Quality of Life*, dan meningkatkan proporsi pasien yang tidak mengalami kendala berdasarkan penilaian *EuroQol five-dimension scale* (EQ-5D) sebanyak 69%, 75% dan 37% (DPL tm/t2m/plasebo). Secara keseluruhan dosis t2m lebih unggul daripada tm.¹¹

Dupilumab pada pasien DA remaja yang intoleransi terhadap terapi siklosporin

Paller dkk¹² memaparkan data *post-hoc* pada pasien usia remaja, 12-17 tahun dengan riwayat intoleransi/respon yang tidak memadai terhadap siklosporin A (CsA) dari studi fase III LIBERTY AD-1526/ADOL (NCT03054428). Pasien diacak untuk menerima dupilumab 300mg setiap 4 minggu (t4m), 200mg atau 300mg setiap 2 minggu (t2m), atau plasebo, selama 16 minggu. Pasien intoleransi/respon inadekuat terhadap CsA (subset A [A]) dibandingkan dengan populasi pasien lainnya (subset B [B]). Proporsi pasien dupilumab t4m (A n=11; B n=73) dan t2m (A n=11; B n=71) dibanding plasebo (A n=14; B n=71). Berdasarkan skor EASI-75, A (dupilumab t4m / t2m / plasebo) sebesar 36%, 9%, 7%; B 38%, 47%, 9%; IGA 0-1, A 9%, 9%, 0%; B 19%, 27%, 3%.

Peningkatan ≥ 4 poin pada Pruritus-NRS, A 20%, 36%, 0%; B 27%, 37%, 6%. *Children's DLQI* perubahan rata-rata dari *baseline* adalah A (dupilumab t4m/t2m/plasebo) - 12,8, -8,9, -7,9; B -8,1, -8,3, -4,6. Pada kelompok pasien dengan riwayat intoleransi maupun tidak, sama-sama menunjukkan kemajuan pada terapi dupilumab dibandingkan plasebo.¹²

Dupilumab pada perbaikan skor keparahan lesi dan kualitas hidup pasien DA anak

Paller dkk¹³ melaporkan kemanjuran dan keamanan dupilumab+TCS pada anak usia 6–11 tahun dengan DA parah tidak terkontrol secara memadai dengan terapi topikal. LIBERTY AD PEDS (NCT03345914) merupakan uji coba fase III acak, buta ganda, terkontrol plasebo selama 16 minggu. Sebanyak 367 pasien diacak 1:1:1 dupilumab 300mg t4m, dosis awal 600mg ; rejimen berbasis berat badan (100mg t2m, dengan dosis awal 200mg untuk berat <30kg dan 200mg t2m, dosis awal 400mg pada ≥30kg), atau plasebo (masing-masing + TCS potensi sedang). Total 351 pasien (95,6%) menyelesaikan uji coba pengobatan.

Pada **Tabel 2**, dapat dilihat minggu ke-16, pasien dupilumab t2m+TCS mencapai 29,5% (P= 0,0004), t4m+TCS 32,8% (P<0,0001), dan plasebo+TCS, 11,4% pada skor IGA 0/1. Pasien dengan skor EASI-75 (dupilumab t2m+TCS/t4m+TCS/plasebo) 69,7%, 67,2%, 26,8% ; (P <0,0001) dan 50,8%, 58,3%, 12,3% mencapai pengurangan ≥ 4 poin pada skor gatal terparah. Kedua rejimen dupilumab+TCS menunjukkan kemanjuran yang secara signifikan lebih baik daripada plasebo+TCS dalam pengukuran keparahan penyakit tambahan, termasuk peningkatan dari nilai dasar skor EASI-50 maupun EASI-90 dan juga SCORAD (P <0,0001, semua perbandingan). Perubahan persentase *LS mean* (± SE) pada EASI dari awal hingga minggu ke-16 secara signifikan lebih besar pada pasien dupilumab t2m+TCS dan t4m+TCS , dengan penurunan $-78,4 \pm 2,4\%$ dan $-82,1 \pm 2,4\%$ banding $-48,6 \pm 2,5\%$ untuk plasebo+TCS. Pada minggu 16, secara signifikan lebih banyak pasien yang menerima dupilumab+TCS dibandingkan plasebo+TCS menunjukkan peningkatan ≥ 3 dan ≥ 4 poin dalam rata-rata mingguan pada puncak P-NRS harian (P<0,0001,

semua perbandingan), dengan proporsi yang lebih tinggi secara konsisten dalam dupilumab+TCS yang mencapai pengurangan ≥4 poin sedini minggu 4 (t2m+TCS, P=0,0044; t4m+TCS, P<0,0001).¹³

Dupilumab+TCS juga secara signifikan mengurangi gejala DA, efek pada kualitas hidup, dan gejala kecemasan dan depresi, yang dinilai dari SCORAD, POEM, CDLQI dan indeks penilaian lainnya. Regimen plasebo+TCS memiliki proporsi pasien lebih tinggi dalam kebutuhan obat penyelamatan (19,2%) daripada dupilumab (t2m+TCS, 4,9%; t4m+TCS, 2,5%). Respons terapi bergantung pada berat badan yaitu, dosis optimal dupilumab adalah 300mg t4m pada anak-anak <30kg dan 200mg t2m pada anak-anak ≥30kg dan kedua regimen dosis ini baru-baru ini telah disetujui oleh *Food and Drug Administration AS*.¹³

Untuk pemilihan dosis, dupilumab efektif secara injeksi subkutan pada dewasa dan usia 12-17 tahun (berat ≥60kg) dengan dosis awal 600 mg diikuti dosis perawatan 300 mg t2m. Untuk usia 6-17 tahun berat 30-60kg, 400 mg diikuti 200 mg t2m, sedangkan berat <30kg dosis awal 600 mg diikuti 300 mg t4m. Efek samping yang paling umum dalam percobaan fase III adalah nasofaringitis, ISPA, reaksi tempat injeksi, infeksi kulit, dan konjungtivitis. Dalam SOLO1, SOLO2, dan CHRONOS lebih sering dilaporkan tingkat konjungtivitis yang lebih tinggi dan reaksi tempat injeksi pada dupilumab dibanding plasebo, sedangkan kelompok plasebo lebih tinggi untuk infeksi kulit dan eksaserbasi DA.^{7,11,14}

Tabel 1 Efektifitas dupilumab pada pasien dewasa intoleransi siklosporin.¹¹

Hasil (pada minggu ke 16)	Plasebo + TCS (n=108)	Dupilumab 300mg + TCS t2m (n=107)	Dupilumab 300mg + TCS tm (n=110)
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> ±SE EASI dari <i>baseline</i>	-46,6 ± 2,76	-79,8 ± 2,59	-78,2 ± 2,55
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> ±SE mingguan Puncak P-NRS dari <i>baseline</i>	-25,4 ± 3,39	-53,9 ± 3,14	-51,7 ± 3,09
Persentase proporsi pasien yang mencapai ≥ 4 poin perbaikan pada P-NRS	14,3%	45,7%	40,4%
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> ±SE SCORAD dari <i>baseline</i>	-29,5 ± 2,55	-62,4 ± 2,48	-58,3 ± 2,45
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> ±SE POEM dari <i>baseline</i>	-4,3 ± 0,62	-11,9 ± 0,60	-11,4 ± 0,59
Persentase proporsi pasien yang mencapai ≥ 4 poin perbaikan pada POEM	42,1%	84%	77,1%
Persentase proporsi pasien yang mencapai IGA 0/1 dan ≥ 2 poin perbaikan	13,9%	40,2%	39,1%
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> ±SE DLQI dari <i>baseline</i>	-4,5 ± 0,49	-9,5 ± 0,46	-8,8 ± 0,45
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> ±SE HADS dari <i>baseline</i>	-2,3 ± 0,56	-6,1 ± 0,54	-5,2 ± 0,53
Persentase proporsi pasien yang melaporkan 'tidak ada keluhan' pada EQ- 5D	37%	75%	69%

Tabel 2 Hasil keefektifan terapi dupilumab pada pasien anak minggu ke 16.¹³

	Keseluruhan			Berat < 30kg			Berat ≥ 30kg		
	PBO + TCS (n = 123)	DPL 300mg + TCS t4m (n=122)	DPL 100mg / 200mg + TCS tm (n=122)	PBO + TCS (n=61)	DPL 300mg + TCS t4m (n=61)	DPL 100mg + TCS t2m (n=63)	PBO + TCS (n=62)	DPL 300mg + TCS t4m (n=61)	DPL 200mg + TCS t2m (n=59)
Titik akhir ko-primer (co-primary endpoints)									
Persentase proporsi pasien yang mencapai IGA 0/1, n (%)	14 (11,4)	40 (32,8) [¶]	36 (29,5) *	8 (13,1)	18 (29,5) ^{§¶}	13 (20,6)	6 (9,7)	22 (36,1) +*	23 (39,0) ^{§*}
Persentase proporsi pasien yang mencapai EASI-75, n (%)	33 (26,8)	85 (69,7) [¶]	92 (67,2) [¶]	17 (27,9)	46 (75,4) ^{§¶}	38 (60,3) ^{§*}	16 (25,8)	39 (63,9) ^{§¶}	44 (74,6) ^{§¶}
Titik akhir sekunder dalam hierarki pengujian statistik (secondary endpoints in statistical testing hierarchy)									
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> EASI (SE)	-48,6 (2,5)	-82,1 (2,40) [¶]	-78,4 (2,4) [¶]	-49,1 (3,3)	-84,3 (3,0) ^{§¶}	-76,7 (3,0) ^{§¶}	-48,3 (3,6)	-79,9 (3,6) ^{§¶}	-80,4 (3,6) ^{§¶}
Persentase proporsi pasien yang mencapai EASI-50, n (%)	53 (43,1)	111 (91,0) [¶]	101 (82,8) [¶]	26 (42,6)	58 (95,1) ^{§¶}	50 (79,4) ^{§¶}	27 (43,5)	53 (86,9) ^{§¶}	51 (86,4) ^{§¶}
Persentase rata- rata perubahan <i>least square</i> (SE) mingguan pada Puncak P-NRS harian dari <i>baseline</i>	-25,9 (2,9)	-54,6 (2,9) [¶]	-57,0 (2,8) [¶]	-27,0 (4,2)	-55,1 (3,9) ^{§¶}	-56,1 (3,9) ^{§¶}	-25,0 (4,0)	-54,3 (4,2) ^{§¶}	-58,2 (4,0) ^{§¶}
Proporsi pasien yang mencapai ≥	15/122 (12,3)	61/120 (50,8) [¶]	70/120 (58,3) [¶]	7/60 (11,7)	33/61 (62,3) ^{§¶}	43/63 (68,3) ^{§¶}	8/62 (12,9)	28/59 (47,5) ^{§¶}	35/57 (61,4) ^{§¶}

4 poin perbaikan pada P-NRS, n/N1 (%)										
Proporsi pasien yang mencapai \geq 3 poin perbaikan pada P-NRS, n/N2 (%)	26/123 (21,1)	73/121 (60,3) [¶]	81/120 (67,5) [¶]	11/61 (18,0)	38/61 (62,3) ^{§¶}	43/63 (68,3) ^{§¶}	15/62 (24,2)	35/60 (58,3) ^{§*}	38/57 (66,7) ^{§¶}	
Persentase proporsi pasien yang mencapai EASI-90, n (%)	9 (7,3)	51 (41,8) [¶]	37 (30,3) [¶]	4 (6,6)	28 (45,9) ^{§¶}	16 (25,4) ^{§‡}	5 (8,1)	23 (37,7) ^{§¶}	21 (35,6) ^{§*}	
Rata-rata perubahan <i>least square</i> (SE) POEM	-5,3 (0,7)	13,6 (0,7) [¶]	-13,4 (0,7) [¶]	-5,9 (1,0)	-14,0 (1,0) ^{§¶}	-13,3 (0,9) ^{§¶}	-4,7 (0,9)	-13,2 (0,9) ^{§¶}	-13,6 (0,9) ^{§¶}	
Rata-rata perubahan <i>least square</i> (SE) CDLQI	-6,4 (0,5)	-10,6 (0,5) [¶]	-10,7 (0,5) [¶]	-7,2 (0,8)	-11,5 (0,7) ^{§¶}	-11,6 (0,7) ^{§¶}	-5,6 (0,7)	-9,7 (0,6) ^{§¶}	-9,8 (0,6) ^{§¶}	
Rata-rata persentase perubahan <i>least square</i> (SE) SCORAD	-29,8 (2,3)	-62,4 (2,1) [¶]	-60,2 (2,1) [¶]	-28,9 (3,1)	-65,3 (2,9) ^{§¶}	-58,1 (2,8) ^{§¶}	-30,7 (3,3)	-59,3 (3,1) ^{§¶}	-62,7 (3,1) ^{§¶}	
Titik akhir sekunder lainnya (other secondary endpoints)										
Proporsi rata-rata hari bebas TCS (SD)	0,1 (0,2)	0,2 (0,2) ^{§‡}	0,2 (0,2) ^{§‡}							data tidak tersedia
Rata-rata <i>least square</i> (SE) mingguan penggunaan TCS dosis ringan / sedang	20,1 (1,4)	15,0 (1,4) ^{§‡}	14,4 (1,4) ^{§‡}							data tidak tersedia
Perubahan pada SCORAD mengenai tidur, <i>least square mean</i> (SE)	-2,0 (0,3)	-4,3 (0,2) ^{§¶}	-4,5 (0,2) ^{§¶}	-2,0 (0,2)	-4,6 (0,3) ^{§¶}	-4,5 (0,3) ^{§¶}	-2,1 (0,4)	-3,9 (0,3) ^{*§}	-4,5 (0,3) ^{§¶}	
Perubahan pada POEM mengenai tidur, <i>least square mean</i> (SE)	-0,1 (0,1)	-2,1 (0,1) ^{§¶}	-2,1 (0,1) ^{§¶}	-1,0 (0,2)	-2,2 (0,2) ^{§¶}	-1,9 (0,2) ^{§*}	-0,9 (0,2)	-2,0 (0,2) ^{§¶}	-2,3 (0,2) ^{§¶}	
Perubahan pada CDLQI mengenai tidur, <i>least square mean</i> (SE)	-0,6 (0,1)	-1,4 (0,1) ^{§¶}	-1,4 (0,1) ^{§¶}	-0,7 (0,1)	-1,5 (0,1) ^{§¶}	-1,4 (0,1) ^{§¶}	-0,6 (0,1)	-1,2 (0,1) ^{§¶}	-1,3 (0,1) ^{§¶}	

SIMPULAN

Pemberian terapi dupilumab menyebabkan perbaikan indeks skor keparahan lesi pasien dermatitis atopik sedang hingga berat serta peningkatan kualitas hidup pasien dermatitis atopik sedang hingga berat. Efek samping sistemik dupilumab relatif lebih aman dibanding pengobatan sistemik DA saat ini.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak menerima dukungan finansial dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis tidak memiliki konflik kepentingan terkait penulisan tinjauan kepustakaan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Peters N, Peters AT. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):433–6.
2. Awosika O, Kim L, Mazhar M, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Profile of dupilumab and its potential in the treatment of inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2018. p. 41–9.
3. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018. p. 1.
4. Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8–16.
5. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, Saeki H, Shimojo N, Shoji S, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int [Internet].* 2017;66(2):230–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.003>
6. Tsianakas A, Ständer S. Dupilumab: A milestone in the treatment of atopic dermatitis. *The Lancet.* 2016. p. 1–2.
7. Gooderham MJ, Hong HC ho, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;
8. Simpson EL. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of-Life in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(2):243–8.
9. Cork MJ, Eckert L, Simpson EL, Armstrong A, Barbarot S, Puig L, et al. Dupilumab improves patient-reported symptoms of atopic dermatitis, symptoms of anxiety and depression, and health-related quality of life in moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of pooled data from the randomized trials SOLO 1 and SOLO 2. *J Dermatolog Treat.* 2019;1–9.
10. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology.* 2020;E1–13.
11. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical t. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083–101.
12. Paller AS, Simpson EL, de Bruin-Weller M, Weisman J, Lockshin B, Hultsch T, et al. 621 Dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis and a history of inadequate response, or intolerance to cyclosporine: subgroup analysis from a pivotal 16-week trial. *J Invest Dermatol.* 2019;139:S106.
13. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;
14. Katoh N, Kataoka Y, Saeki H, Hide M, Kabashima K, Etoh T, et al. Efficacy and safety of dupilumab in Japanese adults

with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subanalysis of three clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020;183:39–51.