

Manajemen Mutakhir Dermatitis Atopik dengan Terapi Biologi

dr. Catharina Sagita Moniaga, M.Kes., SpKK, Ph.D



Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit kulit inflamasi, bersifat kronis dan kambuhan, ditandai dengan rasa gatal, serta memiliki heterogenitas manifestasi klinis. Prevalensi DA diperkirakan 15 – 20% pada anak-anak dan 7 – 10% pada orang dewasa. DA dihubungkan dengan nyeri kulit, gangguan tidur, penyakit atopi lainnya (alergi rhinokonjungtivitis, alergi makanan, asma, dan esofagitis eosinofilik), dan gangguan kualitas hidup¹.

Patofisiologi DA bersifat kompleks, meliputi disfungsi sawar epidermis, abnormalitas mikrobiota kulit, dan didominasi oleh disregulasi imun tipe-2.² Penyakit alergi, termasuk DA, dimediasi terutama oleh inflamasi sistemik oleh sel T helper tipe 2 (Th2), yang ditandai oleh sel T CD4⁺ Th2 and immunoglobulin E (IgE) dari sel B. Imunitas tipe 2 terdiri atas respon sistem imun inang dan adaptif. *Group 2 lymphoid cells* (ILC2), eosinofil, basofil, sel mast dan makrofag teraktivasi oleh interleukin (IL)-4- dan atau IL-13 berperan pada sistem imun inang. Respon imun ini dihubungkan dengan beberapa mediator sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, dan IL-31 sebagai sitokin Th2. IL-4, IL-13, dan IL-31 secara langsung mengaktifkan saraf sensoris yang menyebabkan timbulnya rasa gatal.^{2,3}

Walaupun telah banyak dilakukan penelitian mengenai patofisiologi DA, terapi yang tersedia saat ini mempunyai potensi terbatas karena alasan keamanan obat. Sebagian besar pasien DA derajat ringan - sedang memberikan respon baik terhadap kortikosteroid topikal (*topical corticosteroid*, TCS), akan tetapi tetap dirasa tidak mencukupi karena adanya kekhawatiran tentang efek samping TCS terutama pada kulit sensitif seperti wajah. Selain itu pemakaian *topical calcineurin inhibitors* pada kondisi tersebut juga masih disertai pro dan kontra tentang potensi keganasan akibat penggunaan obat tersebut. Pada pasien DA derajat sedang - berat, kortikosteroid sistemik merupakan agen sistemik satu-satunya yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA); akan tetapi terdapat kekhawatiran keamanan dan kemungkinan efek *rebound* saat penghentian kortikosteroid sistemik. Semakin bertambahnya pengetahuan mengenai patofisiologi DA membuka peluang pengembangan obat topikal dan sistemik yang lebih efektif dan aman dibandingkan obat-obatan yang tersedia saat ini [1]. Agen biologi baru yang banyak berkembang akhir-akhir ini berpotensi mempunyai efek yang lebih unggul dibanding obat-obat yang sudah tersedia, sedangkan aspek keamanan obat-

obatan tersebut masih diteliti sampai saat ini....

Beberapa agen biologi sudah mendapat persetujuan untuk dipakai baik secara internasional maupun nasional. Antibodi monoklonal anti-IL-4Ra (*anti-IL-4 receptor alpha*, dupilumab) dan inhibitor phosphodiesterase 4 (PDE4) (crisaborole) merupakan agen yang telah disetujui oleh FDA untuk terapi DA, masing-masing untuk derajat ringan - sedang dan sedang - berat⁴; sedangkan inhibitor Janus kinase (JAK) (baricitinib dan delgocitinib) disetujui untuk pengobatan AD di Jepang.

A. Dupilumab

Dupilumab merupakan obat biologi pertama yang disetujui oleh FDA untuk terapi DA derajat sedang - berat¹. Obat ini adalah antibodi monoklonal manusia yang berikatan spesifik dengan subunit alfa berbagi pada reseptor IL-4 dan IL-13 sehingga menghambat sinyal IL-4 dan IL-13 sebagai sitokin utama DA^{4,5}. Pada 2 penelitian klinis fase 3 selama 16 hari, terapi tunggal, acak, dengan plasebo (*Randomized Double Blind Placebo-Control Trial*, RDBPCT) pada penderita DA derajat sedang - berat, menunjukkan perbaikan klinis, rasa gatal, ansietas, depresi, dan kualitas hidup setelah pemberian terapi subkutan 300 mg dupilumab setiap minggu.⁵

B. Crisaborole

Crisaborole merupakan inhibitor PDE4 yang akan meningkatkan level *cyclic adenosine monophosphate* sehingga dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi pada DA. Dua penelitian klinis RDBVCT pada DA derajat ringan - sedang menunjukkan bahwa ointment 2% Crisaborole mengurangi secara bermakna gejala klinis DA dengan efek samping minimal (misalnya reaksi lokal rasa nyeri, terbakar, panas). Ointment 2% crisaborole telah mendapat persetujuan dari FDA sebagai terapi DA derajat ringan - sedang untuk individu berusia lebih dari 3 bulan pada tahun 2020.¹

C. Inhibitor JAK

Sitokin yang terlibat pada patogenesis DA, seperti IL-4, IL-13, dan IL-31, memberikan sinyal pada sel melalui jalur JAK (JAK1-3).¹

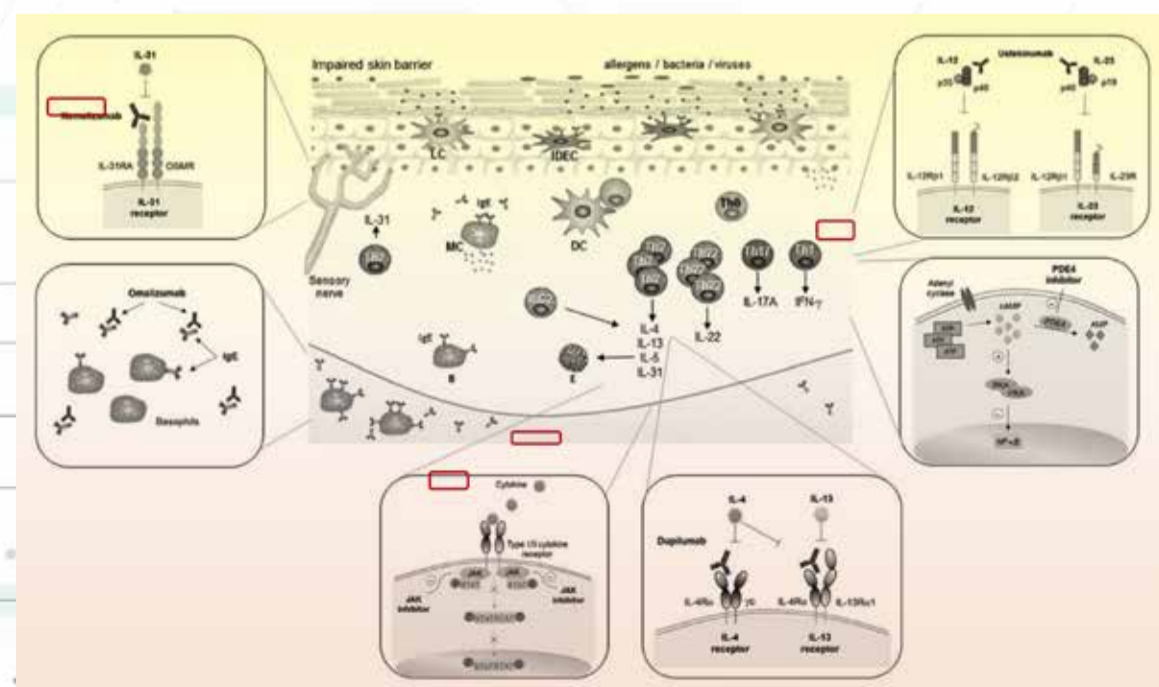
- Ointment 5% delgocitinib merupakan inhibitor seluruh jalur JAK dan telah disetujui untuk pengobatan DA derajat sedang - berat di Jepang. Pada penelitian klinis fase 3 RDBVCT melaporkan perbaikan klinis DA dan rasa gatal dengan toleransi yang baik pada penggunaan obat ini 2x sehari selama 4 minggu.¹
- Baricitinib merupakan inhibitor oral selektif JAK1/JAK2. Penelitian klinis fase 3 RDBVCT di antara subjek DA derajat sedang - berat yang tidak membaik dengan terapi TCS, menunjukkan kombinasi baricitinib (4 mg sekali sehari selama 16 hari) dan TCS

dapat memperbaiki gejala klinis DA, rasa gatal, dan nyeri kulit penderita dibanding plasebo dengan TCS.⁶ Baricitinib telah disetujui sebagai terapi DA derajat sedang - berat di Jepang dan EU.⁷

D. Nemozumab.

Nemozumab adalah *humanized monoclonal antibody* terhadap reseptor IL-31, di mana IL-13 berperan pada timbulnya rasa gatal dan inflamasi pada penderita DA. Pada suatu penelitian klinis fase 3 pada pasien DA derajat sedang - berat yang tidak memberikan respon terhadap terapi topikal, rasa gatal yang dikeluhkan pasien menunjukkan perbaikan bermakna setelah mendapat terapi kombinasi nemozumab subkutan 60 mg setiap 4 minggu dan obat topikal dibandingkan dengan yang mendapat plasebo dan obat topikal. Penelitian yang lebih besar dan panjang diperlukan untuk mengkonfirmasi efek jangka panjang dan keamanan obat tersebut.⁸

Berdasarkan berbagai data penelitian klinis agen biologi sebagai terapi DA, diperkirakan pilihan utama untuk DA adalah dupilumab (derajat sedang - berat) dan crisaborole 2% (derajat ringan - berat). Akan tetapi tetap diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi keamanan terapi dan mengetahui patogenesis DA secara lebih tepat sehingga dapat memunculkan alternatif target baru pada terapi DA. **MD**



Gambar 1. Immunopatologi dan mekanisme aksi target terapi pada agen biologi untuk manajemen Dermatitis Atopik [4]

Daftar Pustaka

- Puar, N.; Chovatiya, R.; Paller, A.S. New treatments in atopic dermatitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* **2021**, *126*, 21-31, doi:10.1016/j.anai.2020.08.016.
- Langan, S.M.; Irvine, A.D.; Weidinger, S. Atopic dermatitis. *Lancet* **2020**, *396*, 345-360, doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
- Gandhi, N.A.; Bennett, B.L.; Graham, N.M.; Pirozzi, G.; Stahl, N.; Yancopoulos, G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature reviews. Drug discovery* **2016**, *15*, 35-50, doi:10.1038/nrd4624.
- Cabanillas, B.; Brehler, A.C.; Novak, N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Current opinion in allergy and clinical immunology* **2017**, *17*, 309-315, doi:10.1097/ACI.0000000000000376.
- Simpson, E.L.; Bieber, T.; Guttman-Yassky, E.; Beck, L.A.; Blauvelt, A.; Cork, M.J.; Silverberg, J.I.; DeLeuran, M.; Kataoka, Y.; Lacour, J.P.; et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England Journal of medicine* **2016**, *375*, 2335-2348, doi:10.1056/NEJMoa1610020.
- Reich, K.; Kabashima, K.; Peris, K.; Silverberg, J.I.; Eichenfield, L.F.; Bieber, T.; Kaszuba, A.; Kolodnick, J.; Yang, F.E.; Gamalo, M.; et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* **2020**, *156*, 1333-1343, doi:10.1001/jamadermatol.2020.3260.
- Silverberg, J.I.; Simpson, E.L.; Wollenberg, A.; Bissonnette, R.; Kabashima, K.; DeLozier, A.M.; Sun, L.; Cardillo, T.; Nunes, F.P.; Reich, K. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology* **2021**, *157*, 691-699, doi:10.1001/jamadermatol.2021.1273.
- Kabashima, K.; Matsumura, T.; Komazaki, H.; Kawashima, M.; Nemozumab, J.P.S.G. Trial of Nemozumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *The New England Journal of medicine* **2020**, *383*, 141-150, doi:10.1056/NEJMoa1917006.

Ilustrasi disadur dari Bieber T. N. *Engl J Med* 2008;358:1483-94