



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Antibodi Monoklonal Anti-Cd3 Sebagai Terapi Diabetes Mellitus Tipe I: Sebuah Kajian Sistematis Dan Meta-Analisis

Visakha Vidyadevi Wiguna¹, Abiyyu Didar Haq¹, Luh Ade Dita Rahayu¹, Cut Warnaini²

¹.Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram

².Staf Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
visakhawiguna@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Diabetes mellitus tipe 1 (T1DM) merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang persisten (hiperglikemia). Utamanya diderita oleh anak berusia <15 tahun, T1DM membuatenderitanya menjadi bergantung kepada terapi insulin eksogen sepanjang hidupnya. Kemampuan antibodi monoklonal anti-CD3 untuk menurunkan aktivasi sel T namun masih menjaga kemampuan immunomodulatorisnya membuat modalitas terapi ini menjadi modalitas yang menjanjikan. Meta-analisis ini bertujuan untuk menginvestigasi efek pemberian antibodi monoklonal anti-CD3 pada pasien diabetes mellitus tipe 1.

Metode: Kajian sistematik dilakukan dengan mengikuti kaidah PRISMA dengan menggunakan pusat data daring yaitu PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane. Studi yang menilai efek dari terapi antibodi monoklonal anti-CD3 pada pasien diabetes mellitus tipe 1 serta sesuai dengan kriteria inklusi dilibatkan dalam kajian sistematik ini. Risiko bias setiap studi inklusi dinilai menggunakan kriteria CONSORT. Meta-analisis dengan metode random-effects selanjutnya dilakukan untuk mendapatkan Mean Difference (MD) gabungan dari seluruh studi inklusi beserta dengan 95% Confidence Interval (CI).

Hasil: 10 studi yang melibatkan 1458 dilibatkan dalam kajian sistematik ini. Ditemukan bahwa terapi antibodi monoklonal anti-CD3 mampu menurunkan dosis kebutuhan insulin (MD -0.18 [95% CI: -0.22, -0.13], I²=59%, p<0,0001) dan kadar HbA1c (MD -0.71 [95% CI: -1.18, -0.24], I²=78%, p=0.003). Selain itu, ditemukan juga bahwa terapi ini mampu meningkatkan respon peptida C.

Kesimpulan: Terapi antibodi monoklonal anti-CD3 menunjukkan efek positif terhadap kebutuhan insulin, kadar HbA1c, dan respon peptida C pada pasien diabetes mellitus tipe 1.

Kata kunci: Anti-CD3, Diabetes Mellitus Tipe 1, HbA1C, Insulin, Peptida

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe I merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah (hiperglikemia) persisten^{1,2,3}. Meskipun dapat terjadi pada seluruh kalangan usia, DM tipe I paling banyak ditemukan pada anak-anak dengan usia <15 tahun^{1,2}.

Diagnosis DM tipe I mayoritas ditegakkan pada usia 4-5 tahun atau pada masa pubertas². Setidaknya >500.000 anak saat ini mengidap DM tipe I dan dapat bertambah 90.000 anak setiap tahunnya¹. Beberapa faktor yang berperan terhadap kejadian DM tipe I antara lain adanya reduksi mikrobiota dalam sistem pencernaan, obesitas, induksi oleh



buah-buahan yang terlalu dini, makanan dengan kandungan gluten, paparan toksin, defisiensi vitamin D, infeksi virus, faktor genetik, gangguan toleransi terhadap imun, gangguan regulasi dan reaktivasi imun, serta disfungsi sel β pankreas⁴.

Destruksi selektif sel β pankreas yang mengakibatkan terjadinya defisiensi sekresi insulin dan berujung sebagai hiperglikemia^{2,4}. Hiperglikemia yang berlangsung kronis merupakan konsekuensi dari aktivasi sel T CD4⁺ dan CD8⁺ [1, 2]. Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ berperan spesifik terhadap autoantigen sel β pankreas^{1,4}. Selain itu, autoantibodi juga berperan dalam patogenesis DM tipe I. Target autoantibodi yang terdeteksi umumnya adalah insulin atau GAD65, molekul menyerupai protein tirosin fosfatase IA-2 dan IA-2 β , atau ZNT8 [1]. Autoantibodi dengan target insulin atau GAD65 juga terdapat pada anak dengan haplotipe HLA-DR4-DQ8¹. Selain kehilangan fungsi sel β , sel α pankreas menghasilkan glukagon yang berlebih dan mengakibatkan eksaserbasi yang memengaruhi metabolisme sehingga pasien dengan DM tipe I dapat dengan cepat mengalami ketoasidosis diabetikum².

Diagnosis DM tipe I memiliki kriteria yang sama pada seluruh golongan usia, antara lain glikemia puasa >126 mg/dl (>7.0 mmol/L) atau glikemia postprandial >200 mg/dl (>11.1 mmol/L)³. Selain itu disertai dengan gejala hiperglikemia antara

agen untuk menginduksi kekebalan toleransi melalui aktivasi sel T *regulator* (Treg), mis. anti-CD3 non-mitogenik atau antitimosit globulin [7]. Penggunaan antibodi monoklonal anti-CD3 (mAbs) telah beralih dari anti-CD3 mAb OKT3 manusia yang digunakan sebagai tatalaksana penolakan transplantasi menjadi antibodi tanpa pengikatan reseptor Fc (FcR) untuk manusia, yaitu teplizumab, oteelixumab dan visilizumab⁸.

Mekanisme yang mendasari efek anti-CD3 berkaitan dengan fungsi kompleks reseptor sel T (TCR) mengenali antigen. TCR berinteraksi dengan antigen peptida yang tertanam dalam molekul *major histocompatibility complex* (MHC) pada permukaan sel lain. Interaksi antara TCR dan peptida MHC yang spesifik mengarah ke peristiwa fosforilasi berurutan di sepanjang enam rantai CD3 yang

lain poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, dan dapat disertai dengan polifagi dan pengelihan yang kabur [3]. Manajemen utama pada DM tipe I adalah terapi insulin, namun dibutuhkan edukasi yang baik agar pasien dapat menggunakan sesuai dengan dosis yang diperlukan^{3,5}. Terapi insulin dapat dibarengi dengan adjuvan seperti antihiperglikemia, *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) agonis reseptor, dan *sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT2) inhibitor⁶. Sampai saat ini, hanya antihiperglikemia jenis pramlintide yang disetujui untuk terapi DM tipe I, namun pramlintide hanya digunakan pada pasien dewasa⁶. Sedangkan SGLT2 inhibitor dapat meningkatkan risiko ketoasidosis⁶. Selain terapi farmakologi, tatalaksana dengan pembedahan juga dapat dilakukan pada pasien DM tipe I yakni transplantasi pankreas, namun harus dibarengi dengan pemberian immunosupresan seumur hidupnya⁶.

Diabetes tipe I diduga disebabkan oleh sel T autoreaktif pro inflamasi yang memediasi penghancuran sel penghasil insulin (sel β) pankreas melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Mekanisme tersebut menyebabkan ketergantungan seumur hidup pada insulin eksogen. Terdapat banyak pilihan terapi yang sudah ada dan sedang dikembangkan, diantaranya terapi diabetes tipe I untuk mengatur respons autoimun. Strategi terapi imunologi ini, meliputi penghambatan atau penghapusan subset limfosit dan/atau penggunaan terkait erat dengan rantai alfa dan beta TCR. Tingkat fosforilasi CD3 tergantung pada pengelompokan kompleks TCR dan durasi interaksinya dengan peptida MHC. Aktivasi beberapa jalur pensinyalan pada kompleks TCR menghasilkan banyak perubahan dalam perilaku sel T. Sinyal TCR mengubah metabolisme sel, menginduksi pembelahan sel dan mendorong fungsi efektor yang mencakup aktivitas sitolitik dan sekresi molekul pemberi sinyal seperti interleukin, interferon (IFN)- γ , *tumor necrosis factor* (TNF)- α atau *transforming growth factor* (TGF)- β ⁹.

CD3 mAb FcR dikembangkan dengan tujuan mengurangi aktivasi sel T, tetapi tetap mempertahankan kapasitas immunoregulasi in vivo melalui sinyal TCR suboptimal dan/atau induksi



Treg. Studi praklinis menunjukkan bahwa aktivasi in vivo tidak hanya berkurang secara kuantitatif, tetapi sinyal yang dikirimkan oleh Ab yang dimodifikasi secara kualitatif berbeda dari mAb yang mengikat FcR7. Studi-studi menunjukkan efek penghambatan selektif pada sel Th1 yang telah berdiferensiasi, yang dianggap terlibat dalam penghancuran sel. Selain itu, penggunaan antibodi memiliki efek yang berkelanjutan dibandingkan pemberian agen-agen immunosupresif yang sebelumnya digunakan. Toleransi lebih mungkin dicapai dengan induksi Treg^{7,10}. Anti-CD3 yang tidak berikatan dengan reseptor Fc memiliki efek selektif pada populasi sel T tertentu. Anti-CD3 membunuh atau menonaktifkan sel T yang menghasilkan interleukin-2 atau interferon- γ , yaitu sel T *helper* 1 (Th1), sementara merangsang sel T yang memproduksi interleukin-10 atau interleukin-4, yaitu sel T *helper* 2(Th2) dan tidak berefek pada sel T naif¹⁰.

METODE

Pencarian Studi

Tiga orang reviewer (A.D, V.V, dan D.R) melakukan pencarian studi dari berbagai pusat data daring yang valid yaitu PubMed, Science Direct, Directory of Open Access Journal, Wiley, Cochrane Library, Google Scholar, Scopus hingga tanggal 1 juni 2021 mengikuti alur dan kaidah pencarian dari *Preferred Reportic System for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) untuk mencari seluruh studi yang mengidentifikasi kinerja antibodi monoklonal anti-CD3 sebagai terapi diabetes mellitus tipe I. Pencarian studi pada kajian sistematis ini menggunakan kata kunci "(Anti CD3 Immunotherapy OR "Teplizumab" OR "Otelixizumab" OR Anti CD3) AND ("Type I Diabetes" OR "Type I Diabetes" OR T1D)".

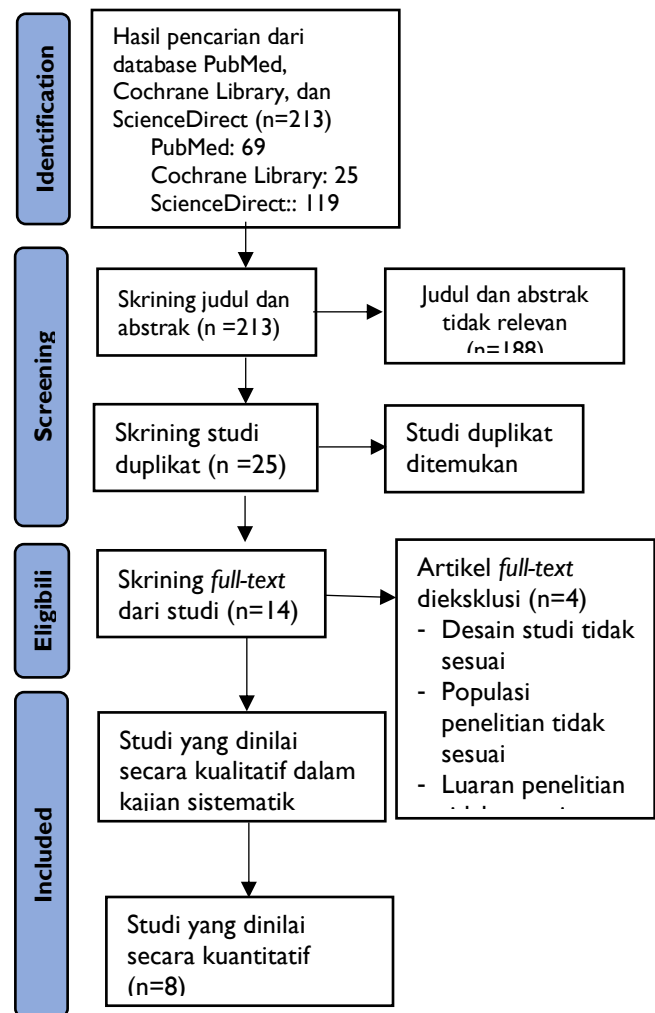
Kriteria inklusi dan eksklusi

Studi yang memenuhi syarat untuk masuk ke dalam kriteria kajian sistematis ini adalah studi yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut:

1. merupakan penelitian tentang efek dari pemberian antibodi monoklonal anti-CD3 pada diabetes mellitus tipe I;
2. memiliki desain penelitian uji acak terkendali atau *Randomized Controlled Trial* (RCT);

3. luaran dari penelitian yang dijadikan luaran utama pada kajian sistematis ini adalah penggunaan insulin, kadar HbA1c, dan respon C-peptida. Kami mengeksklusi studi yang memiliki salah satu atau lebih kriteria eksklusi yang kami tetapkan yaitu:

1. Studi yang dilaksanakan dan/atau dipublikasikan sebelum tahun 2000;
2. Studi tidak dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia;
3. Tidak tersedia full text dari studi tersebut. Alur pencarian studi bisa dilihat pada **Bagan I Penyingkapan Studi**



Bagan I. Alur pencarian studi

Penyingkapan artikel studi dilakukan oleh tiga orang reviewer (A.D, V.V, dan D.R) dalam beberapa tahap. Tahap pertama, dilakukan penyingkapan judul dan abstrak studi. Studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi sedangkan studi yang memenuhi kriteria akan



dilibatkan ke dalam tahap penyaringan yang selanjutnya yaitu tahap penyaringan studi duplikat serta ketersediaan *full-text* dari studi tersebut. Apabila data atau artikel pada studi yang bersangkutan tidak lengkap maka studi tersebut akan dieksklusi. Akhirnya akan tersaring beberapa studi.

Analisis Statistik

Meta-analisis dilakukan menggunakan aplikasi *Review Manager ver. 5.4 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration)*. Sintesis kuantitatif dilakukan dengan membandingkan nilai kelompok paparan yang tertinggi dan terendah dengan menggunakan metode *inverse variance* dengan model *random-effects DerSimonian Laird*, dikarenakan kami mengantisipasi heterogenitas studi inklusi¹¹. Kami menghitung *Mean Difference (MD)* beserta dengan *95% Confidence Interval (CI)*-nya sebagai hasil pengukuran hubungan antara suplementasi probiotik terhadap luaran yang telah ditetapkan. Hasil analisis dianggap signifikan secara statistik jika *p-value* kurang dari 0.05. Untuk menilai heterogenitas dari seluruh studi yang dimasukkan ke dalam analisis, kami menggunakan model statistik *Higgins I-squared (I²)*. Heterogenitas tergolong bisa diabaikan jika nilai *I²* sebesar 0-24%, tergolong rendah jika nilai *I²* sebesar 25-49%, tergolong sedang jika nilai *I²* 25 poin.

sebesar 50-74%, dan tergolong tinggi jika nilai *I²* sebesar >75%¹².

Pengumpulan data dan Penilaian Kualitas Publikasi

Data dari masing – masing studi yang telah diinklusi dalam kajian sistematis ini kemudian akan dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam tabel. Data yang diambil dan selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel tersebut adalah:

1. Karakteristik populasi studi (informasi diagnostik dan ukuran sampel);
2. Prosedur intervensi yang dilakukan (jenis obat, dosis, dan durasi);
3. Luaran utama dari artikel ini yaitu penggunaan insulin, kadar HbA1c, dan respon C-Peptida; dan
4. Luaran lain terkait. Data dikumpulkan oleh satu reviewer (A.D) lalu kemudian disesuaikan kembali oleh dua reviewer lainnya (V.V, dan D.R). Data yang telah terkumpul nantinya akan disajikan dalam bentuk tabel.

Kualitas studi inklusi dinilai menggunakan kriteria CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*). Kriteria tersebut terdiri dari atas 25 butir penjabaran dengan masing-masing butir bernilai 1 poin sehingga poin maksimal yang bisa didapatkan oleh satu artikel adalah sebesar



Tabel 1. Karakteristik studi inklusi

Karakteristik Populasi (n)	Intervensi	Luaran Utama (p-value)			Luaran Lain (p-value)
		Penggunaan Insulin	Kadar HbA1c	C-Peptide Response	
Lebastchi et al. 2013	Pasien dengan DM tipe I	Tramiprosate 100mg dan 150mg selama 78 minggu	Baseline=[Intervensi= 0.379±0.026 (p=0.04)]; 12 bulan=[Intervensi= 0.06±0.05; Kontrol= 0.25±0.04 (p=0.009)]	Baseline=[Intervensi= 0.829±0.069 (p=0.04)]; 12 bulan=[Intervensi= -40.2±7.69%; Kontrol= -17.7±6.39% (p=0.03)]	
Herold, K et al. 2019	Usia ≥8 tahun, nondiabetes, merupakan keluarga dari pasien DM tipe I, risiko tinggi mengalami diabetes klinis, terdeteksi ≥2 autoantibodi berkaitan dengan diabetes pada 2 sampel dalam 6 bulan, disglukemia pada tes oral glucose-tolerance	Teplizumab intravena 51 µg/m2 luas permukaan tubuh pada hari ke-0, 103 µg/m2 pada hari ke-1, 207 µg/m2 pada hari ke-2, dan 413 µg/m2 pada hari ke-3, diikuti dengan 826 µg/m2/hari pada hari ke-4 hingga 13.			Exhausted CD8 T cells Baseline=[Intervensi= 2.67%; 3 bulan=[Intervensi= 3.79%; Kontrol= 2.59%]; 6 bulan=[Intervensi= 3.97%; Kontrol= 2.71%]; Limfosit 5 hari=[Intervensi= -72.3% (p<0.001)]
Herold, K et al. 2013	Usia 8-30 tahun terdiagnosis DM tipe I dalam 8 minggu, positif anti-GAD65, anti-ICA512, atau ICA.	Teplizumab intravena 51 µg/m2 pada hari ke-1, 103 µg/m2 pada hari ke-2, 206 µg/m2 pada hari ke-3, 413 µg/m2 pada hari ke-4, 826 µg/m2 pada hari ke-5-14	Baseline=[Intervensi= 0.375; 6 bulan=[Intervensi= 0.28; Kontrol= 0.50 (p<0.005)]	Baseline=[Intervensi= 7.4%; Kontrol= 7.6%; 9 bulan=[Intervensi= 6.9%; Kontrol= 7.8%] (p<0.05)]	Baseline=[Intervensi= 0.72; Kontrol= 0.67; 24 bulan=[Intervensi= 0.44; Kontrol= 0.21 (p=0.002)]
Herold, K et al. 2009	Individu yang terdiagnosis T1DM dalam 6 minggu terakhir, Usia 12-18 tahun, anti-GAD65 atau anti-ICA512 (+), Usia rata-rata 15 tahun (intervensi) dan 9 tahun (kontrol) (n=10)	Teplizumab intravena selama 30 menit dengan dosis 460mcg/m2 (Hari 1), 919mcg/m2 (hari 2), dan 1818mcg/m2 (Hari 3-12).	Baseline=[Intervensi= 0.38±0.12 U/KgBB; Kontrol= 0.28±0.09 U/KgBB]; 24 bulan=[Intervensi= 0.45±0.11 U/KgBB; Kontrol= 0.79±0.1 U/KgBB (p=0.03)]	Baseline=[Intervensi= 7.65±0.51%; Kontrol= 6.68±0.18%]; 12 bulan=[Intervensi= 6.78±0.48%; Kontrol= 7.21±0.32%]; 24 bulan=[Intervensi= 8.42±0.76%; Kontrol= 8.05±0.48%] (p=0.273)	6 bulan=[Intervensi= 0.081±0.08; Kontrol= -0.14±0.04 (p=0.04)]; 18 bulan=[Intervensi= 0.017±0.245; Kontrol= -0.238±0.07 (p<0.05)]
Demeester, S et al. 2015	Pasien yang baru terdiagnosis T1DM, usia 12-39 tahun, ICA/ GADA (+), kadar C Peptide plasma ≥0.2 nmol/L, diterapi insulin 4 minggu sebelum inklusi, poliuria <6 bulan, penurunan berat badan <10% selama 6 bulan terakhir. (n=80)	Otelixizumab setiap 2-4 jam selama 6 hari berurut turut (64mg dosis kumulatif pada 4 pasien pertama dan 48mg pada 36 pasien sisanya)	Baseline=[Intervensi=0.45 U/KgBB;Kontrol=0.35 U/KgBB; p=0.009]; 12 bulan=[Intervensi=0.3 U/KgBB;Kontrol=0.45 U/KgBB; p=0.003]; 18 bulan=[Intervensi=0.3U/KgBB;Kontrol= 0.6 U/KgBB;p<0.001]		6 bulan=[Intervensi=0.05;Kontrol=-0.2; p=0.003]; 18 bulan=[Intervensi= -0.1;Kontrol= -0.3;p=0.006]
Herold, K et al. 2002	Pasien berusia 7,5-30 tahun yang terdiagnosis T1DM selama 6 minggu terakhir(n=24)	anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3γ1 (Ala-Ala) selama 14 hari (1,42ug/kgBB pada hari ; 5,67ug/KgBB pada hari 2; 11,3ug/KgBB pada hari 3; 22,6/KgBB pada hari 4; dan 45,4ug/KgBB pada hari 5-14)	Baseline=[Intervensi= 0.57±0.17U/KgBB; Kontrol= 0.44±0.25U/KgBB]; 6 bulan=[Intervensi= 0.36±0.26U/KgBB; Kontrol= 0.52±0.21U/KgBB]; 12 bulan=[Intervensi= 0.49±0.28U/KgBB; Kontrol= 0.59±0.17U/KgBB] (p=0.03)	Baseline = [Intervensi= 9.27±1.59%; Kontrol= 8.20±1.05%]; 6 bulan=[Intervensi= 6.23±0.86%; Kontrol= 7.65±1.41%]; 12 bulan=[Intervensi= 6.98±1.70%; Kontrol= 7.53±1.27%] (p=0.008)	6 bulan=[Intervensi= 1.2x baseline;Kontrol= 0.92x baseline]; 12 bulan=[Intervensi= 1.14x baseline;Kontrol= 0.66x baseline] (p=0.01)
Hagopian et al. 2013	Pasien yang baru didiagnosis DM berdasarkan kriteria American Diabetes Association berusia 8-35 tahun	Mendapatkan dosis penuh selama 14 hari dengan total teplizumab kumulatif sebanyak 9,034 mikrogram/m2	14 hari full dose= 0.067 baseline(p=0.963); 14 hari low-dose=0.010 baseline (p=0.142); 6 hari full-dose= 0.105 baseline (p=0.861); plasebo= 0.070 baseline	14 hari full dose= 0.233 baseline(p=0.706); 14 hari low-dose=0.220 baseline (p=0.868); 6 hari full-dose= 0.149 baseline (p=0.606); plasebo= 0.135 baseline	
Herold, K et al. 2005	Pasien diabetes tipe I yang baru terdiagnosis atau keluar dari rumah sakit dalam kurun waktu 6 minggu, berusia 7,5-30 tahun (n=42)	Diberikan secara intravena lebih dari 15 menit dengan dosis sebagai berikut: Pada 12 pasien pertama hari 1, 1,42 mikrogram/kg; hari ke-2, 5,67 mikrogram/kg; hari ke 3, 11,3 mikrogram/kg; hari 4, 22,6 mikrogram/kg; dan hari ke 5-14, 45,4 g/kg. Pasien 13-21 hingga hari ke-1, 460 mikrogram/m2 ; hari ke-2, 919 mikrogram/m2 ; dan hari ke 3-12: 1.818 mikrogram/m2	3 bulan= -1.5 (p>0.05); 6 bulan= -2.2 (p<0.05); 9 bulan= -3.5 (p<0.05); 12 bulan=-4.5 (p<0.05); 16 bulan= -5.5 (p<0.05); 20 bulan= -7.5 (p<0.05)	Baseline [Kontrol = 8%; Intervensi= 9% (p < 0.05)]. 6 bulan [Kontrol = 7.3%; Intervensi= 6.3% (p < 0.01)]. 18 bulan [Kontrol = 8.2%; Intervensi= 7% (p < 0.01)]	MMSE = [3 bulan= -0.6 (p>0.05); 6 bulan= -1.1 (p<0.05); 9 bulan= -1.6 (p<0.05); 12 bulan= -1.8 (p<0.05); 16 bulan= -2.4 (p<0.05); 20 bulan= -2.9 (p<0.05)]
Sherry et al. 2011	Usia 8-35 tahun, BB ≥36 kg, terdiagnosis DM tipe I dalam ≤12 minggu, ICA-512 dan GAD65 (+)	Teplizumab intravena dengan dosis kumulatif 9034 µg/m2 (kelompok dosis penuh 14 hari), 2985 µg/m2 (kelompok dosis rendah 14 hari), 2426 µg/m2 selama 6 hari dan plasebo intravena selama 8 hari (kelompok dosis penuh 6 hari)	Baseline 14 hari full-dose= 0.63 (0.42); 14 hari low-dose= 0.68 (0.41) ; 6 hari full-dose =0.63 (0.39); placebo =0.65(0.32). 1 tahun 14 hari full-dose= -0.07 (0.38);14 hari low-dose= -0.07 (0.35); 6 hari full-dose =-0.02 (0.35); placebo =0.01 (0.31). Penurunan dosis insulin menjadi 0-5 U/kg per hari. 5% (19/415) pasien yang menerima teplizumab tidak menggunakan insulin pada 1 tahun dibandingkan dengan tidak ada pasien di plasebo kelompok (p=0.03)	Baseline 14 hari full-dose= 8.3% (2.0);14 hari low-dose= 8.4% (2.1); 6 hari full-dose =8.1% (1.8); placebo = 8.2%(2.0). 1 tahun 14 hari full dose= 7.9%(2.3); 14 hari low-dose= 8.0% (2.2); 6 hari full-dose= 7.7%(1.9%); plasebo= 7.8% (2.4) (p=0.978). 15 dari 19 pasien ini memiliki HbA1C kurang dari 7%	
Long et al. 2017	Usia 8-30 tahun terdiagnosis DM tipe I dalam 8 minggu.	Teplizumab infus selama 14 hari saat awal penelitian dan setahun kemudian.			CD4 non Treg 24 bulan=[Intervensi= -35% baseline] (p<0.005);CD4 Treg 24 bulan=[Intervensi= -58% baseline] (p<0.0005); CD127+ naive 2 minggu=[Intervensi= -30-45% baseline] (p<0.0005); CD127+ naive 2 minggu=[Intervensi= -30-45% baseline] (p<0.0005); central memory CD8 T cell 2 minggu=[Intervensi= -30-45% baseline] (p<0.0005)



HASIL

Dari pencarian studi di pusat data daring serta dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan menghasilkan 213 studi. Selanjutnya, dilakukan penyaringan terkait studi duplikat dan didapatkan 14 artikel yang dilanjutkan ke tahap penyaringan full-text terkait desain penelitian serta luaran dari penelitian tersebut. Akhirnya didapatkan sebanyak 10 artikel yang diinklusi pada artikel kajian sistematis ini untuk yang selanjutnya akan dilakukan analisis.

Karakteristik Studi Inklusi

Karakteristik studi yang diinklusi pada kajian sistematis ini bisa dilihat pada Tabel 1. Total sebanyak 1458 pasien dengan rata-rata usia 15 tahun. Seluruh studi yang dilibatkan memiliki desain penelitian randomized clinical trial. Lokasi penelitian dari studi-studi inklusi bervariasi yaitu Amerika Utara (Amerika Serikat, Kanada, dan Meksiko), Asia (India dan Israel), dan Eropa (Republik Ceko, Estonia, Jerman, Latvia, Polandia, Rumania, Spanyol, Swedia, Ukraina), dan Australia. Luaran dari studi inklusi adalah:

1. Penggunaan insulin
2. Kadar HbA1c
3. Respon C-peptida; dan/atau
4. Luaran lain yang penulis rasa terkait dengan topik.

Hasil penilaian kualitas publikasi menunjukkan bahwa total poin terendah yang didapatkan adalah sebesar 17.50/25.00 (range: 17.50 – 23). Hal ini menunjukkan bahwa pada seluruh studi inklusi, lebih dari duapertiga (16.67/25.00) telah terpenuhi yang mengindikasikan bahwa seluruh studi inklusi memiliki risiko bias yang rendah dan memiliki kualitas yang relatif tinggi.

PEMBAHASAN

Efek antibodi monoklonal anti-CD3 terhadap penggunaan insulin

Pasien diabetes mellitus tipe I hampir selalu membutuhkan terapi insulin dikarenakan kondisi yang mendasarinya yaitu kerusakan sel beta pankreas yang merupakan produsen dari hormon insulin^{13,14}. Oleh karena itu, dosis insulin selama ini dianggap mampu merepresentasikan derajat keparahan dari penyakit ini^{15,16}. Tujuh dari sepuluh studi inklusi mengukur penggunaan insulin sebagai

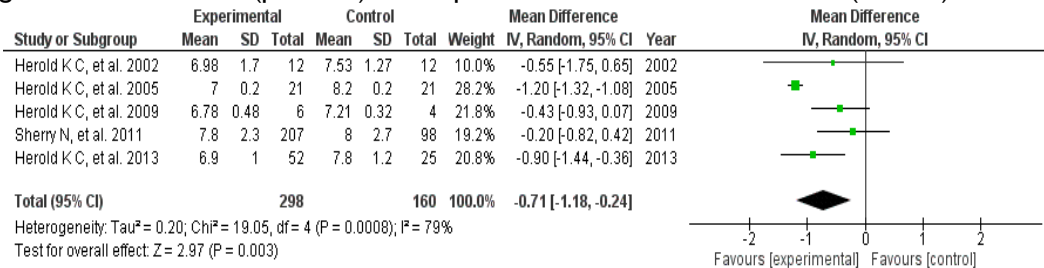
luaran dari penelitian mereka sedangkan 3 sisanya tidak. Seluruh studi inklusi yang mengukur penggunaan insulin menunjukkan kecenderungan positif dalam menurunkan atau menghambat peningkatan dari penggunaan insulin jika dibandingkan dengan kondisi awal sebelum diberikan intervensi antibodi monoklonal Anti-CD3. Enam dari tujuh studi tersebut menggunakan teplizumab sebagai intervensi sedangkan satu sisanya menggunakan otelexizumab sebagai intervensinya. Dari keenam studi yang menggunakan teplizumab sebagai intervensinya, studi yang dilakukan oleh Lebatzchi, *et al* pada tahun 2013 menunjukkan penurunan yang paling besar dari $0,379 \pm 0,026$ pada awal penelitian menjadi $0,06 \pm 0,05$ ($p=0,009$) jika dibandingkan dengan kontrol yang malah didapatkan peningkatan¹⁷. Penurunan serupa juga didapatkan oleh Herold *et al* pada tahun 2013 dengan menggunakan teplizumab intravena dari yang awalnya 0,39 pada awal penelitian menjadi 0,28 pada akhir penelitian ($p<0,005$)¹⁸. Selain itu, penelitian lain juga mendapatkan hasil serupa yaitu penelitian yang dilakukan oleh Hagopian *et al* pada tahun 2013 dan Sherry *et al* pada tahun 2011, namun p-value yang dilaporkan oleh kedua penelitian tersebut tidak masuk ke dalam kategori signifikan^{19,20}. Berbeda penelitian sebelumnya, penelitian yang dilakukan oleh Herold *et al* pada tahun 2009 tidak mendapatkan penurunan namun perlambatan peningkatan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan kelompok intervensi menunjukkan peningkatan sebesar 0,07 U/KgBB sedangkan kelompok kontrol menunjukkan peningkatan 0,51 U/KgBB selama 24 bulan ($p=0,03$)²¹.

Studi yang menggunakan obat selain teplizumab menunjukkan penurunan penggunaan insulin yang signifikan. Demeester, S *et al*. 2015 menggunakan otelexizumab yang diberikan selama 2-4 jam sekali selama 6 hari dengan dosis kumulatif sebesar 64mg pada 4 pasien pertama dan 36mg pada 36 pasien lain pada kelompok intervensi. Penurunan dosis kumulatif ini dikarenakan banyaknya efek samping yang muncul pada 4 pasien pertama yang dirasa sudah melebihi toleransi keamana yang ditetapkan di awal penelitian. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya penurunan yang signifikan pada penggunaan insulin dari 0,45 U/KgBB pada awal penelitian ($p=0,009$) menjadi 0,3 U/KgBB pada follow up 12 bulan ($p=0,003$)



setelah intervensi dan menariknya angka tersebut menetap pada follow up 18 bulan ($p < 0,001$) setelah intervensi²². Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol pada penelitian yang sama, penggunaan insulin pada kelompok kontrol mengalami peningkatan yang signifikan dari yang awalnya 0,35 U/KgBB pada awal penelitian menjadi 0,45U/KgBB setelah 12 bulan ($p = 0,003$) dan kembali meningkat menjadi 0,6 U/KgBB setelah 18 bulan ($p < 0,001$).

Setelah dilakukan meta-analisis pada 6 studi yang mengukur kebutuhan insulin sebagai luarannya, efek intervensi yang dihasilkan menunjukkan hasil yang signifikan terhadap intervensi sebesar -0.18 U/kg/hari (95% CI: -0.22, -0.13; $p < 0,0001$) (**Bagan 2**). Meskipun begitu, uji heterogenisitas pada keenam studi tersebut menunjukkan adanya heterogenisitas yang sedang pada hasil keenam studi tersebut ($I^2 = 59\%$).



Bagan 2. Forrest plot efek intervensi terhadap kebutuhan insulin

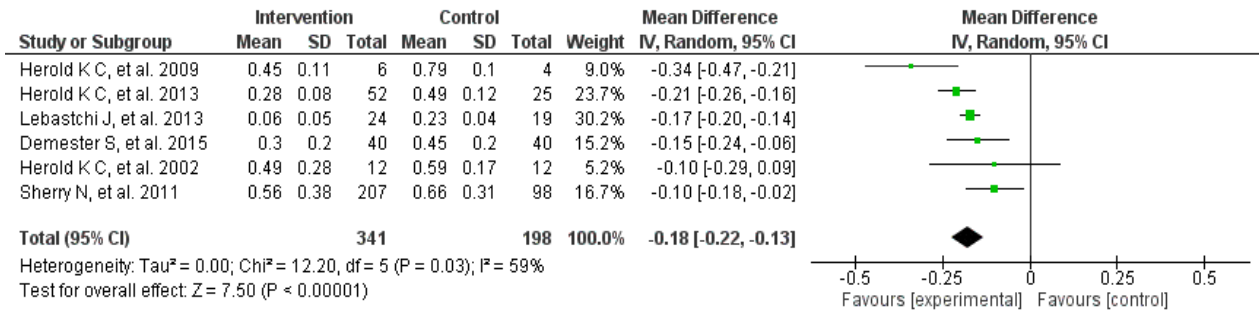
Efek antibodi monoklonal anti-CD3 terhadap kadar HbA1C

HbA1C merupakan salah satu indikator yang mampu menggambarkan kemampuan kontrol glikemik seorang individu²³. Oleh karena itu, persentase HbA1C mampu menggambarkan tingkat keparahan dari kondisi diabetes mellitus yang diderita, baik itu diabetes mellitus tipe I ataupun diabetes mellitus tipe 2^{24,25}. Enam dari 10 studi yang digunakan mengukur HbA1c sebagai luaran penelitian. Hampir seluruh studi menunjukkan penurunan HbA1c jika dibandingkan dengan kondisi awal sebelum pemberian intervensi antibodi monoklonal, tiga studi diantaranya menghasilkan perbedaan yang signifikan. Dari keenam studi yang menggunakan intervensi teplizumab, studi yang dilakukan oleh Herold, et al. pada tahun 2002 menunjukkan penurunan terbesar dari 9,27% ± 1,59% menjadi 6,23% ± 0,86% setelah intervensi 6 bulan sementara kelompok kontrol mengalami penurunan sebesar 8,20% ± 1,05% menjadi 7,65 ± 1,41% ($p = 0,008$) [26]. Hasil serupa juga terdapat pada studi Herold, K, et al. pada tahun 2005 dimana terjadi penurunan dari 9% ($p < 0,05$) menjadi 6,3 % ($p < 0,01$) setelah intervensi 6 bulan²⁷.

Selain itu, studi Herold, K, et al. pada tahun 2013 juga menunjukkan penurunan yang signifikan

dari 7,4% menjadi 6,9% setelah 9 bulan intervensi sementara terjadi peningkatan pada kelompok kontrol dari 7,6% menjadi 7,8% dalam periode waktu yang sama ($p < 0,05$). Penelitian- penelitian lain yang dilakukan oleh Herold, et al. pada tahun 2009 dan Sherry, et al. pada tahun 2011 juga menunjukkan penurunan HbA1c setelah pemberian intervensi selama 1 tahun tetapi tidak menunjukkan hasil yang signifikan^{20,21}. Perubahan HbA1c pada kelompok 14 hari full-dose di studi yang dilakukan Sherry, et al. pada 2011 serupa dengan perubahan kelompok- kelompok lainnya²⁰. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Hagopian, et al. pada 2013 menunjukkan adanya perubahan, yaitu penurunan HbA1c setelah pemberian intervensi selama 2 tahun namun tidak menunjukkan hasil yang signifikan¹⁹.

Meskipun uji tingkat heterogenisitas yang dilakukan menunjukkan terdapat heterogenisitas yang sedang ($I^2 = 79\%$), hasil keseluruhan meta-analisis menunjukkan bahwa intervensi antibodi monoklonal anti-CD3 pada pasien diabetes mellitus tipe I dapat menurunkan kadar HbA1c secara signifikan (MD -0.71 [95% CI: -1.18, -0.24], $p = 0.003$) (**Bagan 3**).



Bagan 3. Forrest plot efek intervensi terhadap kadar HbA1c

Efek antibodi monoklonal anti-CD3 terhadap peptida C

Sebanyak 6 dari 10 penelitian menyertakan pengaruh intervensi terhadap peptida C. Hasil penelitian menunjukkan pola respon peptida C yang bervariasi terhadap intervensi. Dua diantaranya menunjukkan peningkatan peptida C pada kelompok intervensi, sedangkan 4 lainnya menunjukkan penurunan. Namun, keenam penelitian menunjukkan penurunan konsentrasi peptida C yang lebih besar pada kelompok kontrol dibandingkan pada kelompok intervensi. Enam bulan pasca intervensi, didapatkan peningkatan peptida C tertinggi pada penelitian Herold *et al.*, 2002 dengan intervensi antibodi monoklonal anti-CD3 hOKT3γ1 (Ala-Ala) selama 14 hari²⁶. Penelitian ini menunjukkan peningkatan peptida C rata-rata 0.20±1.86 nmol per liter per 4 jam pemeriksaan setiap bulan pada kelompok intervensi (p=0.006) dengan peningkatan sebanyak 1.2 kali (p=0.01) dari konsentrasi semula setelah 6 bulan²⁶. Peningkatan peptida C pada kelompok intervensi juga didapatkan pada intervensi yang berbeda. Penelitian oleh Herold *et al.*, 2009 menunjukkan pemberian teplizumab intravena selama 2 minggu meningkatkan konsentrasi peptida C sebesar 0.081±0.08 (p=0.04)²¹. Jenis intervensi yang sama menunjukkan hasil yang berbeda pada penelitian Lebastchi *et al.*, 2013 dengan intervensi teplizumab¹⁷. Satu tahun pasca intervensi didapatkan penurunan peptida C sebesar 17.7±6.39%, sedangkan kelompok kontrol mengalami penurunan sebesar 40.2±7.69% (p=0.03)¹⁷. Hasil serupa ditunjukkan melalui penelitian Herold *et al.*, 2013 dengan intervensi teplizumab selama 14 hari yang memiliki nilai p lebih baik¹⁸. Penurunan peptida C pada penelitian ini sekaligus menjadi penurunan terbesar yakni 38,9% (p=0.002) 2 tahun pasca intervensi pada subjek

dengan riwayat DM tipe I, positif anti-GAD65, anti-ICA512, atau ICA¹⁸. Namun didapatkan penurunan yang lebih besar pada kelompok kontrol, yakni 68,7% (p=0.002)¹⁸. Berbeda dengan penelitian Herold *et al.*, 2002 yang menunjukkan peningkatan peptida C tertinggi, penelitian yang dilakukan pada tahun 2005 dengan intervensi yang sama justru menunjukkan penurunan peptida C dengan nilai p yang lebih baik²⁷. Satu tahun pasca pemberian antibodi monoklonal anti-CD3 hOKT3γ1 (Ala-Ala) pada pasien DM tipe I yang baru terdiagnosis atau keluar dari rumah sakit mengalami penurunan peptida C sebesar 97.1±9.6% (p=0.001)²⁷. Selain antibodi monoklonal anti-CD3 hOKT3γ1 (Ala-Ala) dan teplizumab, pemberian oteplizumab selama 6 hari pada pasien yang baru terdiagnosis DM tipe I dalam penelitian Demeester *et al.*, 2015 menunjukkan penurunan peptida C secara lambat²². Seluruh penelitian menunjukkan bahwa pemberian intervensi mampu mengurangi penurunan peptida C dibandingkan tanpa pemberian intervensi.

Efek antibodi monoklonal anti-CD3 terhadap jumlah sel T

Dua dari sepuluh studi inklusi mengobservasi perubahan yang terjadi pada jumlah sel T pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Penelitian yang dilakukan oleh herold, dkk pada tahun 2019 menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan pada jumlah sel T CD8 yang menunjukkan ciri kejenuhan atau kelelahan pada 3-6 bulan setelah pemberian teplizumab²⁸. Hal ini menandakan bahwa imunoterapi menggunakan teplizumab juga mampu memberikan efek positif melalui jalur meningkatkan kejenuhan pada sel T.



KESIMPULAN

Imunoterapi menggunakan antibodi monoklonal anti-CD3 menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk diterapkan secara luas pada pasien diabetes mellitus tipe I. Telah terbukti bahwa terapi ini efektif dalam menurunkan penggunaan insulin, menurunkan kadar HbA1c, serta mengurangi penurunan kadar c-peptida secara signifikan. Ditambah lagi, terapi ini mampu menurunkan sel limfosit T yang terlibat dalam patogenesis dari diabetes mellitus tipe I. Namun, penulis belum bisa menyimpulkan apakah durasi penelitian yang dilakukan pada studi inklusi merupakan puncak dari keuntungan klinis dari terapi ini dikarenakan penulis belum mendapatkan adanya penurunan dari manfaat yang diberikan oleh terapi ini pada seluruh studi inklusi. Oleh karena itu, artikel ini belum bisa menentukan apakah keuntungan klinis yang diberikan akan menetap pada durasi yang lebih panjang dibandingkan dengan durasi penelitian pada seluruh studi inklusi.

DAFTAR PUSTAKA

1. A. Katsarou, S. Gudbjornsdottir, A. Rawshani, D. Dabelea, E. Bonifacio, B. J. Anderson, L. Jacobsen, D. Schatz and A. Lernmark, "Type 1 diabetes mellitus," *Disease Primers*, vol. 3, no. 17016, pp. 1-17, 2018.
2. J. C. Ozougwu, K. C. Obimba, C. D. Belonwu and C. B. Unakalamba, "The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus," *academicjournals*, vol. 4, no. 4, pp. 46-57, 2013.
3. L. Lucaccioni and L. Iughetti, "Issues in Diagnosis and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus in Childhood," *Journal of Diabetes Mellitus*, vol. 6, pp. 175-183, 2016.
4. B. Saberzadeh-Ardestani, R. Karamzadeh, M. Basiri, E. Hajizadeh-Saffar, A. Farhadi, J. Shapiro, Y. Tahamtani and H. Baharvand, "Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance," *Cell J*, vol. 20, no. 3, pp. 294-301, 2018.
5. A. Iqbal, P. Novodvorsky and S. R. Heller, "Recent Updates on Type 1 Diabetes Mellitus Management for Clinicians," *Diabetes & Metabolic Journal*, vol. 42, pp. 3-18, 2018.
6. American Diabetes Association, "Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020," *Diabetes Care*, vol. 43, no. 1, pp. 598-5110, 2020.
7. X. Luo, K. Herold and S. Miller, "Immunotherapy of Type 1 Diabetes – Where are We At and," *Immunity*, vol. 32, no. 4, April 2010.
8. A. Kaufman and K. Herold, "Anti-CD3 mAbs for treatment of type 1 diabetes," *DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS*, vol. 25, March 2009.
9. J. Gaglia and S. Kissler, "Anti-CD3 antibody for the prevention of type 1 diabetes - a story of perseverance," *Biochemistry*, vol. 58, no. 40, October 2019.
10. K. Herold, W. Hagopian, J. A. Auger, E. Poumian-Ruiz, L. Taylor, D. Donaldson, S. Gitelman, D. M. Harlan, D. Xu, R. A. Zivin and J. A. Bluestone, "Anti CD-3 Monoclonal Antibody in New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus," *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 22, 2002.
11. R. D. Riley, K. G. Moons, K. I. E. Snell, J. Ensor, L. Hoof, D. G. Altman, J. Hayden, G. S. Collins and t. P. A. Debray, "A guide to systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies," *BMJ*, vol. 364, p. k4597, 2019.
12. J. P. T. Higgins, S. G. Thompson, J. J. Deeks and D. G. Altman, "Measuring inconsistency in meta-analyses," *BMJ*, vol. 327, p. 557, 2003.
13. A. Janez, C. Guja, A. Mitrakou, N. Latic, T. Tankova, L. Czupryniak, A. G. Tabak, M. Prazny, E. Martinka and L. S. Duvnjak, "Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review," *Diabetes Therapy*, vol. 11, no. 11, pp. 387-409, 2020.
14. L. A. DiMeglio, C. E. Molina and R. A. Oram, "Type 1 diabetes," *Lancet*, vol. 391, no. 10138, pp. 2449-2462, 2019.
15. C. K. Cheon, "Understanding of type 1 diabetes mellitus: what we know and where we go," *Korean Journal of Pediatrics*, vol. 61, no. 10, pp. 307-314, 2018.
16. K. M. Simmons and A. W. Michels, "Type 1 diabetes: A predictable disease," *World Journal of Diabetes*, vol. 6, no. 3, pp. 380-390, 2015.
17. J. Lebastchi, S. Deng, A. H. Lebastchi, I. Beshar, S. Gitelman, S. Willi, P. Gottlieb, E. M. Akirav, A. J. Bluestone and K. C. Herold, "Immune Therapy and B-cell Death in Type 1 Diabetes," *Diabetes Journal*, vol. 62, pp. 1676-1680, 2013.
18. K. C. Herold, S. E. Gitelman, M. R. Ehlers, P. A. Gottlieb, C. J. Greenbaum, W. Hagopian, K. D. Boyle, L. Keyes-Elstein, S. Aggarwal, D. Phippard, P. H. Sayre, J. McNamara and J. A. Bluestone, "Teplizumab (Anti-CD3 mAb) Treatment Preserves C-Peptide Responses in Patients With New-Onset Type 1 Diabetes in a Randomized Controlled Trial," *Diabetes Journal*, vol. 62, pp. 3766-3774, 2013.
19. W. Hagopian, R. J. Ferry, N. Sherry, D. Carlin, E. Bonvini, S. Johnson, K. E. Stein, S. Koenig, A. G. Daifotis, K. C. Herold and J. Ludvigsson, "Teplizumab Preserves C-Peptide in Recent-Onset Type-1 Diabetes," *Diabetes*, vol. 62, pp. 3901-3908, 2013.
20. N. Sherry, W. Hagopian, J. Ludvigsson, S. M. Jain, J. Wahlen, R. Ferry, B. Bode, S. Aronoff, C. Holland, D. Carlin, R. Wilder, K. King, S. Pillemer, E. Bonvini, K. Stein, S. Koenig, K. C. Herold and A. Daifotis, "Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year result from a randomised, placebo-



- controlled trial," *Lancet* , vol. 378, no. 11, pp. 487-497, 2013.
21. K. C. Herold, S. Gitelman, C. Greenbaum, J. Puck, W. Hagopian, P. Gottlieb, P. Sayre, P. Bianchine, E. Wong, V. Seyfert-Margolis, K. Bourcier and J. A. Bluestone, "Treatment of patients with new onset Type I diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years," *Clinical Immunology*, vol. 132, no. 2, pp. 166-173, 2009.
 22. S. Demeester, B. Keymeulen, L. Kaufman, A. V. Dalem, E. V. Balti, U. V. d. Velde, Patrick Goubert, K. Verhaeghen, H. M. Davidson, J. Wenzlau, I. Weets, D. Pipeleers and F. Gorus, "Preexisting Insulin Autoantibodies Predict Efficacy of Otelixizumab in Preserving Residual B-cell Function in Recent-Onset Type I," *Diabetes Care*, vol. 38, pp. 644-651, 2015.
 23. S. L. Sherwani, H. A. Khan, A. Ekhzaimy, A. Masood and M. K. Sakharkar , "Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients," *Biomarker Insights*, vol. 11, pp. 95-104, 2016.
 24. B. Mianowska , W. Fendler , A. Szadkowska, A. Baranowska , E. G. Agaciak , J. Sadon, H. Keenan and W. Mlynarski, "HbA1c levels in schoolchildren with type I diabetes are seasonally variable and dependent on weather conditions," *Diabetologia*, vol. 54, no. 4, pp. 749-756, 2011.
 25. C. Florkowski, "HbA1c as a Diagnostic Test for Diabetes Mellitus – Reviewing the Evidence," *The Clinical Biochemist Reviews*, vol. 34, no. 2, pp. 75-83, 2013.
 26. K. C. Herold, W. Hagopian, J. A. Auger, E. Poumian-Ruiz, L. Taylor, D. Donaldson, S. E. Gitelman, D. M. Harlan, D. Xu, R. A. Zivin and J. A. Bluestone, "Anti-CD3 Monoclonal Antibody in New-Onset Type I Diabetes Mellitus," *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 22, pp. 1692-1698, 2002.
 27. K. C. Herold, S. E. Gitelman, M. Umesh, W. Hagopian, B. Bisikirska, D. Donaldson, K. Rother, B. Diamond, D. M. Harlan and J. A. Bluestone, "A Single Course of Anti-CD3 Monoclonal Antibody hOKT3gamma1 (Ala-Ala) Results in Improvement in C-Peptide Responses and Clinical Parameters for at Least 2 Years after Onset of Type I Diabetes," *Diabetes Journal*, vol. 54, pp. 1763-1769, 2005.
 28. K. C. Herold, B. N. Bundy, A. Long, J. A. Bluestone, L. A. DiMeglio and M. J. Dufort, "An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type I Diabetes," *The New England Journal of Medicine* , vol. 381, pp. 603-613, 2019.



Lampiran I. Penilaian kualitas studi inklusi

	Lebastchi et al., 2013	Herold et al., 2019	Herold et al., 2013	Herold, Kevin C, et al, 2009	Demeester, S, et al. 2015	Herold, Kevan C, et al, 2002	Hagopian et al,2013	Herold et al., 2005	Sherry et al., 2011	Long et al., 2017
Title and Abstract	0.5	0.5	1	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5
Introduction										
Background and Objective	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Methods										
Trial Design	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Participants	1	1	1	0	1	1	1	1		1
Intervention	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Outcomes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sample size	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0
Randomization										
Sequence Generation	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Allocation concealment mechanism	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Implementation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blinding	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Statistical Methods	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Results										
Participant flow	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Recruitments	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Baseline data	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0
Numbers analysed	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0
Outcomes and estimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ancillary analyses	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1



<i>Harms</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Discussion											
<i>Limitations</i>	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0
<i>Generalisability</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
<i>Interpretation</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Other Information											
<i>Registration</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Protocol</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
<i>Funding</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	19.5	21.5	22	19.5	20.5	20.5	23	22.5	23	23	17.5