

Biologická liečba a COVID-19

Biologics and COVID-19

Part. M.

Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava
korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Ochorenie COVID-19 spôsobuje infekcia koronavírusom SARS-CoV-2. Ochorenie prebieha najmä pod obrazom rôznych foriem respiračných infekcií a zahŕňa príznaky akútneho respiračného syndrómu s rôznym stupňom závažnosti. Za poškodenie orgánov a letálny priebeh je zodpovedná cytokínová búrka odohrávajúca sa v organizme infikovaného. Existujú obavy, či liečba biologickými preparátmi nepredstavuje zvýšené riziko pre získanie COVID-19. Pacienti s chronickými ochoreniami patria vo všeobecnosti medzi rizikovú populáciu a majú vyššie riziko nepriaznivej prognózy infekcií, čo platí aj pre infekciu vírusom SARS-CoV-2. Aktuálne nie sú k dispozícii dostatočné údaje, či biologická liečba zvyšuje riziko infekcie SARS-CoV-2. V období pred pandémiou bol výskyt respiračných infekcií u pacientov liečených biologickými preparátmi porovnateľný s jedincami v placebo skupine. Na základe medzinárodného registra pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou a súčasným ochorením COVID-19 (PsoProtect) nebolo užívanie biologickej liečby spojené s vyšším rizikom hospitalizácie súvisiacej s COVID-19 v porovnaní s pacientmi užívajúcimi konvenčnú systémovú terapiu. V súvislosti s COVID-19 odborné spoločnosti pre dermatológiu publikovali oficiálne stanoviská, ktoré vo všeobecnosti neodporúčajú preventívne ukončenie biologickej liečby, pokiaľ nie sú prítomné klinické príznaky COVID-19. Prerušenie liečby zvyčajne vedie ku strate remisie ochorenia, môže vyvolať tvorbu protilátok proti lieku a stratu účinnosti pri opätovnej iniciácii liečby.

Kľúčové slová: COVID-19 a biologická liečba, SARS-CoV-2 a psoriáza, psoriáza a biologická liečba

Abstract

The COVID-19 disease is SARS-CoV-2 coronavirus infection. Usually, the respiratory manifestation of the infection includes symptoms of acute respiratory syndrome with varying degrees of severity. The cytokine storm is responsible for the organ's failure and potentially lethal course of disease. There are concerns if treatment with biologics does not represent an increased risk of COVID-19. Patients with chronic diseases are at the risk of infection and have unfavorable prognosis. There are currently insufficient data if biologic therapy increases the risk of SARS-CoV-2 infection. In the pre-pandemic period, the incidence of respiratory infections in patients treated with biologics was comparable to the placebo group. Based on the International Registry of Patients with Moderate to Severe Psoriasis and COVID-19 (PsoProtect), the use of biologic therapy was not associated with a higher risk of COVID-19-related hospitalization compared to patients receiving conventional systemic therapy. In relation to COVID-19, dermatological societies have published official statements. The preventive discontinuation of biologic therapy is not recommended. Discontinuation of treatment usually results in loss of remission of the disease, may result to the formation of antibodies to the drug and loss of efficacy in the re-treatment.

Key words: COVID-19 and biological treatment, SARS-CoV-2 and psoriasis, psoriasis and biological treatment

Úvod

Prvé prípady infekcie novým vírusom SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) v podobe akútnej pneumónie boli popísané v novembri 2019 v čínskom meste Wuhan. Postupne sa vírus z Číny rozšíril aj do iných krajín sveta. Svetová zdravotnícka organizácia označila infekciu SARS-CoV-2 za pandémiu v marci 2020 [1].

Vírus SARS-CoV-2 patrí do čeľade *Coronaviridae*, rodu *Betacoronaviridae* a spôsobuje ochorenie COVID-19 (*CoronaVirus Disease 2019*) [2]. Ochorenie COVID-19 prebieha najmä pod obrazom rôznych foriem respiračných infekcií. Zahŕňa príznaky akútneho respiračného syndrómu

(kašeľ, dyspnoe, horúčka) s rôznym stupňom závažnosti. V prípade ťažkého priebehu môže spôsobiť závažné pneumónie s postupným rozvojom syndrómu akútnej dychovej tiesne (*Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS*). ARDS je najťažšou formou respiračného zlyhania s vysokou morbiditou a mortalitou [3].

Patogenéza

Vírus SARS-CoV-2 sa viaže na epitelu cez receptory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2), ktoré sú exprimované najmä na pľúcnom alveolárnom epitelu. Expresia receptora ACE-2 je prítomná aj na epiteliálnych

bunkách čreva, obličiek, krvných ciev [1]. Hamming a kol. [4] preukázali, že ACE2 je prítomný aj v bazálnej vrstve epidermis, čo by mohlo vysvetľovať kožné prejavy COVID-19, s ktorými sa môžeme stretnúť aj u pacientov liečených biologickými preparátmi.

Znížená funkcia ACE2 spôsobuje dysfunkciu renín-angiotenzínového systému (RAS) a potencuje zápal, vaskulárnu permeabilitu s akumuláciou neutrofilov. Replikácia vírusu v bunke vedie k apoptóze a iniciuje spustenie kaskády zápalových reakcií [1]. Imunologická odpoveď na prítomnosť SARS-CoV-2 je charakterizovaná masívnou produkciou prozápalových cytokínov (IL-1 β , IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, G-CSF, GM-CSF, INF γ , TNF α) - tzv. cytokínovou búrku [3]. Predpokladá sa, že práve deregulácia cytokínov v imunitnej reakcii na prítomnosť SARS-CoV-2 prispieva k patogenéze infekcie. U pacientov liečených biologickými preparátmi dochádza k trvalej inhibícii niektorých kľúčových cytokínov zodpovedných za obranu pred vírusovými infekciami. Existujú preto obavy, či liečba biologickými preparátmi nepredstavuje zvýšené riziko ochorenia COVID-19. Pacienti s chronickými ochoreniami patria vo všeobecnosti medzi rizikovú populáciu a majú vyššie riziko nepriaznivej prognózy infekcií, čo platí aj pre infekciu vírusom SARS-CoV-2. Riziko vzniku závažných infekcií je až 1,5-násobne vyššie u pacientov so psoriázou v porovnaní so zdravými jedincami [5]. Riziko infekcie sa súčasne zvyšuje spolu so závažnosťou ochorenia [5].

Kožné prejavy COVID-19 alebo nežiaduci účinok biologika

Pri liečbe biologickými preparátmi sa môžeme stretnúť s nežiaducimi účinkami v podobe širokého spektra kožných zmien. V čase pandémie však netreba zabúdať ani na dermatologickú manifestáciu infekcie vírusom SARS-CoV-2. Doposiaľ bolo v literatúre popísané iba malé

množstvo prípadov infekcie prezentujúcej sa kožnými léziami. Prvé zmienky o kožných prejavoch COVID-19 boli referované dermatológmi z talianskeho Lombardska. U 88 hospitalizovaných pacientov s COVID-19 sa u 20,4 % vyvinulo kožné postihnutie (n=18). U 8 pacientov sa kožné prejavy rozvinuli na začiatku infekcie a u 10 pacientov sa kožné príznaky rozvinuli až v priebehu hospitalizácie. Najčastejšie pozorovanými kožnými prejavmi u pacientov s COVID-19 bol erytém (n=14), urtikária (n=3) vezikulóznym exantémom (n=1) [6]. S pribúdajúcim množstvom pacientov s infekciou SARS-CoV-2 boli publikované viaceré prípady dermatologických prejavov v súvislosti s COVID-19 ako napr. makulopapulózny exantém, akralny erytém s vezikulami a pustulami, livedo, palmoplantárne erytémy s edémom, cyanóza na akralných častiach tela, petéchie, erythema exudativum multiforme, či omrzlinám podobné lézie [1]. Subjektívne ťažkosti v podobe svrbenia lézií sú minimálne resp. absentujú úplne. Doposiaľ nebola popísaná korelácia kožnej manifestácie COVID-19 so závažnosťou ochorenia. Všetky uvedené kožné lézie sú typickým prejavom bežných parainfekčných exantémov. Dermatologická manifestácia ochorenia COVID-19 je nešpecifická [6].

Infekcie horných dýchacích ciest pri biologickej liečbe

Aktuálne nie sú k dispozícii dostatočné údaje, či biologická liečba zvyšuje riziko infekcie SARS-CoV-2. V období pred pandemiou bol výskyt respiračných infekcií u pacientov liečených biologickými preparátmi porovnateľný s jedincami v placebo skupine [7].

Na základe publikovaných údajov z výsledkov klinických skúšaní [7] je možné porovnať celkový podiel infekcií, vrátane infekcií horných dýchacích ciest a nazofaryngitídy u pacientov so psoriázou liečených rozličnými biologikami (Tab. 1).

Tab. 1 • Podiel celkových a respiračných infekcií biologických liekov používaných v liečbe psoriázy, n (%)

Trieda	Biologikum	Počet infekcií celkovo biologikum / placebo	Infekcie horných dýchacích ciest biologikum / placebo	Nazofaryngitídy biologikum / placebo
TNF	Etanercept	–	51 (13) / 25 (13) ⁺	–
	Adalimumab	235 (29) / 89 (22)	59 (7) / 14 (4)	73 (8) / 37 (8)*
	Infliximab	125 (42) / 30 (40)	135 (15) / 41 (14) ^{**}	50 (5) / 13 (5) ^{**}
	Certolizumab	129 (36) / 31 (31) ^{**}	24 (7) / 5 (5) ^{**}	50 (14) / 12 (12) ^{**}
IL-12/IL-23	Ustekinumab	326 (25) / 150 (23) ^{**}	64 (5) / 30 (5) ^{**}	105 (8) / 28 (8) ^{**}
IL-23	Guselkumab	191 (23) / 90 (21)*	41 (5) / 19 (5)*	65 (8) / 33 (8)*
	Tildrakizumab	–	25 (2) / 9 (3) ^{**}	120 (10) / 20 (6) ^{**}
	Risankizumab	131 (22) / 26 (13)*	28 (5) / 4 (2)*	–
IL-17	Sekukinumab	326 (29) / 103 (18) ^{**}	36 (3) / 3 (1) ^{**}	125 (11) / 45 (8) ^{**}
	Ixekizumab	381 (26) / 74 (21) ^{**}	51 (3) / 12 (3) ^{**}	119 (8) / 28 (8) ^{**}
	Brodalumab	–	112 (5) / 40 (6) ^{**}	157 (6) / 36 (6) ^{**}

* Údaje boli získané z 2 pivotných klinických skúšaní fázy 3 a sú uvedené ako priemer.

+ Ak boli pacienti liečení rôznymi dávkami biologika uvádza sa ako priemer.

(Zdroj: Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? J Am Acad Dermatol 2020, Vol. 82 (5): p. 1217 - 1218)

V skupine pacientov liečených TNF inhibítormi bol zvýšený celkový podiel infekcií, Výskyt infekcií horných dýchacích ciest bol v porovnaní s placebom zvýšený o 7 %. Ku zvýšenému výskytu infekcií nedošlo u pacientov liečených etanerceptom [7]. Ustekinumab počas prebiehajúcich štúdií preukázal mierny nárast v počte celkových infekcií, ale nedošlo k zvýšenému výskytu infekcií horných dýchacích ciest. Počas liečby blokátormi IL-23 došlo k nárastu počtu celkových infekcií o 9 %. Počet infekcií horných dýchacích ciest však bol zvýšený iba mierne [7]. V skupine pacientov liečených inhibítormi IL-17 bol zaznamenaný nárast počtu celkových infekcií o 11 %. Mierny nárast infekcií horných dýchacích ciest bol v rámci skupiny inhibítorov IL-17 hlásený u pacientov liečených sekukinumabom [7].

Údaje z klinických štúdií môžu predstavovať podklad na vytvorenie všeobecných odporúčaní liečby biologickými preparátmi v čase pandémie COVID-19. Limitáciou údajov z klinických skúšaní je celkovo nízky počet infekcií s krátkymi placebom kontrolovanými obdobiami. Zároveň tieto údaje neposkytujú dostatok informácií cielene zameraných na infekciu vírusom SARS-CoV-2.

Medzinárodné registre a odporúčania v liečbe biologikami

Pre získanie bližších údajov o pacientoch so psoriázou liečených biologickými liekmi v súvislosti s aktuálne prebiehajúcou pandemiou bol založený register PsoProtect (*Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection*) [8]. PsoProtect je globálny register zaoberajúci sa zberom dát o pacientoch so psoriázou, ktorí ochoreli alebo mali podozrenie na ochorenie COVID-19. Register bol vytvorený za účelom zhodnotenia vplyvu imunomodulačnej terapie a komorbidít u psoriatických pacientov s COVID-19 [8]. Doposiaľ boli do registra hlásené prípady z 25 krajín sveta a hlásených bolo celkovo 374 prípadov ochorenia COVID-19 u pacientov so psoriázou [8]. Z celkového počtu hlásených prípadov bolo 71 % pacientov liečených biologickou liečbou, 18 % pacientov užívalo konvenčnú systémovú liečbu a 10 % pacientov nebolo liečených žiadnou systémovou liečbou [8]. V tejto medzinárodnej skupine pacientov so stredne závažnou až závažnou psoriázou bolo užívanie biologickej liečby spojené s nižším rizikom hospitalizácie súvisiacej s COVID-19 v porovnaní s pacientmi užívajúcimi konvenčnú systémovú terapiu [8]. Vyššia miera hospitalizácie bola zaznamenaná v prípade mužského pohlavia, starších osôb, u jedincov rôznych etník a u pacientov s komorbiditami v podobe chronického ochorenia pľúc [8].

Prerušenie liečby biologikami sa vo všeobecnosti neodporúča, pretože zvyčajne vedie ku strate remisie ochorenia. Prerušenie terapie môže zároveň vyvolať tvorbu protilátok proti lieku. Riziko tvorby protilátok je v prípade prerušenia liečby adalimumabom, infliximabom a ixekizumabom [9]. Tvorba protilátok proti biologiku môže mať za následok stratu účinnosti pri opätovnej

iniciácii liečby. V prípade prerušenia liečby infliximabom dochádza po reiniciácii liečby, nielen k zníženej účinnosti, ale aj k zvýšenému riziku infúzných reakcií [9]. Údaje zo štúdií so psoriázou naznačujú, že terapiu sekukinumabom je možné v prípade potreby prerušiť a následne znovu nasadiť [10] s nízkym rizikom tvorby protilátok proti lieku [11]. Preukázalo sa, že pri reiniciácii liečby sekukinumabom a adalimumabom účinnosť terapie neklesá [9]. Ku zníženiu účinnosti etanerceptu nedochádza napriek tvorbe protilátok po prerušení liečby. Rovnaká situácia bola pozorovaná v prípade ixekizumabu, aj keď riziko tvorby protilátok je pri prerušení a reiniciácii liečby vysoké [9]. Vzhľadom na tvorbu protilátok by mohlo byť zníženie dávky lieku lepšou voľbou ako celkové prerušenie liečby najmä v prípade liečby preparátmi s vysokým rizikom tvorby protilátok [9].

Uvedená situácia motivovala medzinárodné dermatologické organizácie k sformulovaniu a k publikovaniu stanovísk k otázke prerušenia resp. pokračovania biologickej liečby v súčasnej mimoriadnej pandemickej situácii.

The American Academy of Dermatology (AAD) odporúča u pacientov diagnostikovaných na COVID-19 prerušenie biologickej liečby až do odznenia príznakov infekcie. Ošetrojúci lekár by mal starostlivo zvážiť iniciáciu biologickej liečby u pacientov s komorbiditami. AAD zároveň odporúča zvážiť alternatívnu liečbu psoriázy v liečbe vysoko rizikových pacientov [12].

The International League of Dermatological Societies (ILDS) vydala usmernenia, v ktorých sa uvádza, že u pacientov negatívnych na COVID-19 nemá terapeutické prerušenie liečby žiadne vedecké opodstatnenie. V prípade podozrenia na infekciu COVID-19 by sa mala liečba prerušiť [13].

The International Psoriasis Council (IPC) odporúča u pacientov s COVID-19 prerušiť alebo odložiť užívanie akýchkoľvek imunosupresívnych liekov [14].

PsoBest (*German Psoriasis Registry*) odporúča u pacientov so psoriázou kontinuálnu liečbu inhibítormi IL-17, IL-23, IL-12/23, TNF α , apremilastom, esterami kyseliny fumárovej. V prípade klinických príznakov alebo suspektnej infekcie COVID-19, sa odporúča odložiť podanie biologickej liečby o niekoľko týždňov [15].

French Society of Dermatology neodporúča systematické pozastavenie imunosupresívnej liečby alebo biologickej liečby pokiaľ nie sú prítomné príznaky infekcie (horúčka, kašeľ, problémy s dýchaním, bolesti celého tela a pod.). Pozastavenie liečby má byť vykonané iba po konzultácii s ošetrojúcim lekárom [16].

Podľa najnovších údajov môže byť liečba cytokínovými inhibítormi efektívna aj pri ochorení COVID-19. Pacienti liečení inhibítormi cytokínov sú dokonca v nižšom riziku infikovania sa vírusom SARS-CoV-2 v porovnaní s bežnou populáciou a s pacientmi s imunitne mediovanými ochoreniami bez liečby cytokínovými inhibítormi [17].

Záver

Na základe súčasných poznatkov a informácií z registrov nepredstavuje biologická liečba zvýšené riziko komplikovaného priebehu ochorenia COVID-19. V súvislosti s COVID-19 odborné spoločnosti pre dermatológiu neodporúčajú preventívne ukončenie

biologickej liečby, pokiaľ nie sú prítomné klinické príznaky COVID-19. Pacienti liečení inhibítormi cytokínov môžu dokonca z tejto liečby profitovať. Akékoľvek rozhodnutie o prerušení resp. pokračovaní liečby by mal urobiť ošetrojúci lekár po dôkladnom vyhodnotení aktuálneho klinického stavu pacienta a po zvážení miery rizika a benefitu.

Literatúra

- Marraha F, Al Faker, Gollouj S. A Review of the Dermatological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Dermatol Res Pract* 2020; 9360476. doi: 10.1155/2020/93604.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls Publishing*; 2020.
- Paolino G, Mercuri AR, et al. Systemic immunobiological, immunosuppressant, and oncologic agents for the treatment of dermatologic diseases during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic emergency: A quick review for a quick consultation. *Derm Ther* 2020; 33:e13537.
- Hamming I, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; Vol. 203, no. 2: p. 631-637, 2004.
- Wakkee M, et al. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:1135-1344.
- Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol* 2020; *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34: e212-e213.
- Lebwohl M, Rivera-Oyola R, et al. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(5): 1217-1218.
- PsoProtect (Psoriasis Patient Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection): <https://psoprotect.org/current-data/>
- Karadag AS, Kayiran MA, et al. Immunosuppressive and immunomodulator therapy for rare or uncommon skin disorders in pandemic days. *DermTher* 2020; 33:e13686.
- Blauvelt A, et al. Secukinumab re-initiation achieves regain of high response levels in patients who interrupt treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017;177-879.
- Reich K, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits low immunogenicity in psoriasis patients treated up to 5 years. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:1733-1741.
- American Academy of Dermatology (AAD). Guidance Use of Immunosuppressive Agents: <https://www.aad.org/member/practice/coronavirus/clinical-guidance/biologics>.
- International League of Dermatological Societies. ILDS Guidance. Guidance on the Use of Systemic therapy for Patients with Psoriasis/ Atopic Dermatitis During the COVID-19 (SARS-CoV-2) Pandemic: <https://ilds.org/covid-19/guidance-psoriasis-atopic-dermatitis/>.
- International Psoriasis Council. Statement on the Coronavirus (COVID-19) Outbreak: <https://www.psoriasis-council.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm>.
- PsoBest (German Psoriasis Registry): <https://www.psobest.de/en/the-registry/>.
- Societe Francaise de Dermatologie (SFD): <https://www.sfdermato.org/>.
- Simon D, Tascilar K, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nature Communications* 2020; Volume 11, dostupné na: <https://www.nature.com/articles/s41467-020-17703-6>.

*Publikácia článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia, s.r.o.
SK2012184944*