

Liečba inhibítormi interleukínov a COVID-19

The Treatment with Inhibitors of Interleukins and COVID-19

Urbanček, S., Breznická, M.

Dermatovenerologická klinika SZU, FN sP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Súhrn

Biologická liečba psoriázy predstavuje nepochybný terapeutický prínos v terapii tohto chronického imunologicky mediovaného ochorenia. Inhibícia cieľových cytokínov znamená na jednej strane liečebný benefit, na opačnej strane môže zvyšovať riziko respiračných infekcií inhibíciou ich fyziologických obranných mechanizmov. Aktuálne nie sú k dispozícii jednoznačné údaje, či biologická liečba zvyšuje riziko infekcie COVID-19. Autori prezentujú súhrn súčasných poznatkov týkajúcich sa vzťahu biologík, zvlášť interleukínových inhibítorov a infekcie COVID-19. Sumarizujú odporúčania odborných spoločností týkajúcich sa pandémie a zdôrazňujú potrebu zberu ďalších poznatkov zo psoriatických registrov, čo môže priebežne modifikovať tieto stanoviská.

Kľúčové slová: COVID-19, biologická liečba, interleukín-17, interleukín-23

Abstract

Biological treatment poses undoubted contribution in the management of this chronic immunologically mediated disease. Inhibition of targeted cytokines present on one hand therapeutic benefit, on the other hand can increase the risk of respiratory tract infections. Currently, unequivocal data with respect to risk of COVID-19 are not available. Authors present the overview of current information concerning of relationship of biologics, namely interleukins inhibitors and COVID-19 infection. They summarize the recommendations and statements of dermatological associations concerning pandemic and stress the needs to collect further data from psoriatic registries, which can modify current statements.

Key words: COVID-19, biological treatment, interleukin-17, interleukin-23

Úvod

Zavedenie modifikátorov biologickej odpovede znamenalo nesporný posun v liečbe psoriázy. Ich mechanizmus účinku je založený na inhibícii produkcie, či účinku cytokínov, participujúcich na aktivácii systému vrodenej a získanej imunity, spôsobujúcich bludný zápalový psoriatický kruh [1]. V kontexte patofyziologických pochodov psoriázy znamená táto inhibícia liečebný benefit. Na opačnej strane môžu biologiká potláčať prirodzenú fyziologickú úlohu cieľových molekúl, t. j. antimikrobiálnu ochranu organizmu. Fyziologickou úlohou interferónu gama (INF- γ) a faktora alfa nekrotizujúceho tumor (TNF- α) je kontrola vírusových infekcií mechanizmom infiltrácie a aktivácie makrofágov, prirodzených zabíjačov (NK), T-lymfocytov a antigén prezentujúcich buniek [2]. Interleukín-12 (IL-12) zas ovplyvňuje vzájomnú interakciu antigén prezentujúcich buniek s Th1 a Th2 lymfocytmi a NK bunkami [3]. Signálna dráha IL-23/Th17 vedúca k produkcii interleukínu -17A (IL-17A) je dôležitá pre imunitnú ochranu mukokutánnej bariérovej funkcie tkanív v gastrointestinálnom a dýchacom trakte ako aj v koži. IL-17A a iné cytokíny indukujú akútnu sekréciu antimikrobiálnych peptidov epitelovými bunkami a napomáhajú tak:

- priamej deštrukcii invadujúcich patogénov;
- sekrécii faktorov stimulujúcich a rekrutujúcich granulocyty, ktoré prispievajú k eradikácii patogénov v skorých štádiách infekcie.

Dráha Th17/IL-17A je tiež zapojená do podpory adaptívnych imunitných reakcií infiltráciou lymfocytov do periférnych tkanív. Všetky tieto funkcie prispievajú k rozpoznaní patogénov a ich eradikácii a môžu byť tiež zapojené do poškodenia tkanív a rozvoja sepsy a z nej vyplývajúcej orgánovej dysfunkcie [4, 5]. Akýkoľvek imunomodulátor tak môže byť asociovaný so zvýšeným rizikom infekcie [6].

Lebwohl a kol. uvádza údaje z klinických štúdií týkajúce sa infekcií dýchacích ciest (DC). Inhibitory TNF- α zvyšovali riziko infekcií o 7 %. V skupine inhibítorov interleukínu ustekinumab preukázal mierny nárast v počte celkových infekcií, ale nedošlo k zvýšenému výskytu infekcií DC. Blokátory IL-23 zvyšovali počet celkových infekcií o 9 %. Počet infekcií horných dýchacích ciest však bol zvýšený iba mierne. V skupine pacientov liečených inhibítormi IL-17A bol zaznamenaný nárast počtu celkových infekcií o 11 %. Mierny nárast infekcií horných dýchacích ciest bol v rámci skupiny inhibítorov IL-17A hlásený u pacientov liečených sekukinumabom [10].

Problematika biologickej liečby a COVID-19 už bola v tomto časopise opakovane spracovaná [7, 8, 9]. Na rozdiel od vysokorizikových širokospektrových imunopresív predstavuje biologická liečba psoriázy stredne zvýšené riziko infekcie COVID-19. (Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1 • Riziká jednotlivých imunosupresív v dermatológii podľa Price a kol. [11]

Klasické imunosupresíva				
Lieková skupina	Mechanizmus účinku	Liek	Riziko	Komentár/Na zváženie*
antimetabolity	inhibícia NF-kappaB	kortikosteroidy	pravdepodobne významné riziko	Zvážiť ukončenie liečby pri symptómoch vírusovej infekcie, najmä pri známej alebo možnej expozícii SARS-CoV-2
	inhibícia kalcineurínu	takrolimus		
		cyklosporín		
		mykofenolát mofetil		
		azatioprin		
metotrexát				
Imunomodulátory				
Lieková skupina	Mechanizmus účinku	Liek	Riziko	Komentár/Na zváženie*
monoklonové protilátky	inhibícia TNF-alfa	infliximab	pravdepodobne stredné riziko	Pokračovať v liečbe pri miernych symptómoch virózy, zvážiť ukončenie liečby pri zhoršovaní symptómov alebo vývoji horúčky
receptorový fúzny proteín		etanercept		
monoklonové protilátky		certolizumab		
monoklonové protilátky		adalimumab		
modulátory IL receptorov		anakinra (IL-1)		
monoklonové protilátky	inhibícia interleukínu	dupilumab (IL-4)	pravdepodobne nízke riziko	Pokračovať v liečbe, ukončiť len pri vývoji ťažkých symptómov virózy
monoklonové protilátky		brodalumab (IL-17)	pravdepodobne stredné riziko	Pokračovať v liečbe pri miernych symptómoch virózy, zvážiť ukončenie liečby pri zhoršovaní symptómov alebo vývoji horúčky
monoklonové protilátky		secukinumab (IL-17a)		
monoklonové protilátky		ixekizumab (IL-17a)		
monoklonové protilátky		ustekinumab (IL-12/23)		
monoklonové protilátky		guselkumab (IL-23)		
monoklonové protilátky		anti-CD20 protilátka	rituximab	pravdepodobne významné riziko
	inhibícia PDE4	apremilast	pravdepodobne nízke riziko	Pokračovať v liečbe, ukončiť len pri vývoji ťažkých symptómov virózy

Z hľadiska rizika infekcie COVID-19 neexistujú významnejšie rozdiely medzi inhibítormi TNF- α a inhibítormi interleukínov. Súčasné poznanie vírusovej imunológie charakterizuje IL-17 ako cytokín, ktorý nie je dominantný v protívirusovej imunite napriek skutočnosti, že je významnou súčasťou slizničnej imunity, čo môže byť potenciálnym rizikovým faktorom infekcie dýchacích ciest [12]. Wan a kol. sledovali na základe dát z klinických registračných štúdií potenciálne riziko infekcií dýchacích ciest u pacientov liečených IL-17 inhibítormi voči placebo. Bolo zistené zvýšené riziko respiračných infekcií v skupine inhibítorov IL-17 voči placebo (odds ratio, 1.56; 95% confidence interval, 1.04-2.33) [13]. Uvedené riziko sa však neukazuje ako významné.

Konceptuálny model vo vzťahu k infekcii COVID-19 vychádza z duálneho účinku imunosupresie: vo včasnom štádiu ochorenia predstavuje imunosupresia riziko, naopak v plne rozvinutom štádiu charakterizovanom dysregulovanou hyperimúnnou odpoveďou charakteristickou

hyperprodukciiu prozápalových cytokínov, vrátane IL-17 môžu predstavovať liečebný benefit [14]. Účinok IL-17 môže byť pritom inhibovaný priamo, antagonistami IL-17 (sekukinumab, ixekizumab a brodalumab), alebo nepriamo antagonistami cytokínov inhibujúcimi diferenciáciu Th17 lymfocytov, ako sú inhibítory IL-23 (guselkumab, rizankizumab, tildrakizumab), IL-1 (anakinra) a IL-6 (tocilizumab) [15].

Aktuálne odporúčania dermatologických spoločností sa zhodujú v názore, že liečbu antipsoriatickými biologikami, bez ohľadu na ich cieľový cytokín nie je potrebné v súvislosti s COVID pandémiou paušálne prerušovať. Prerušenie liečby sa odporúča buď pri pozitívite COVID-19, alebo pri objavení sa klinických symptómov ochorenia, v závislosti od jednotlivých odporúčaní [16, 17, 18, 19, 20]. Pri prerušení biologickej liečby je samozrejme potrebné zvažovať individuálny stav pacienta zohľadňujúc vek, pridružené choroby, druh podávanej liečby a následne stanoviť postup zodpovedajúci stále sa aktualizujúcim medzinárodným aj národným odporúčaniam.

Aktuálnou otázkou je problematika vakcinácie proti COVID-19 u pacientov s biologickou liečbou. Vakcíny dostupné na našom trhu možno rozdeliť na dve skupiny: RNA/mRNA vakcíny (Moderna, Pfizer/BioNTech) a vektorové vakcíny, na báze modifikovaného adenovírusu (AstraZeneca v spolupráci s Oxfordskou univerzitou). Ide o neživé vakcíny, čo znamená, že nie sú kontraindikované u pacientov na biologickej liečbe. Chioato a kol. v randomizovanom, zaslepenom skúšaní nepotvrdili inhibičný vplyv inhibítora IL-17A - sekukinumabu na imunitnú odpoveď po vakcinácii proti chrípke a meningokokom [21]. Analogicky možno predpokladať, že odpoveď na očkovanie proti koronavírusu nebude alterovaná.

Odporúčania Slovenskej spoločnosti pre alergológiu a klinickú imunológiu navrhujú posudzovať pacienta individuálne s vyhodnotením benefítu a rizík, očkovať vo fáze stabilizovaného ochorenia. Je vhodné dodržať interval aspoň 7 dní pred a po očkovaní za účelom rozlíšenia prípadných vedľajších reakcií [22].

V snahe získať čo najširšie dáta v oblasti uvedenej problematiky bol vytvorený medzinárodný register PsoProtect (<https://psoprotect.org>). Medzinárodná odborná spoločnosť SPIN (*Skin inflammation and psoriasis international network*) vyzýva hlásiť všetky prípady infekcií COVID-19 u psoriatikov bez ohľadu na to, či sú liečení lokálne alebo systémovo a bez ohľadu na stupeň závažnosti ochorenia.

Záver

Záverom možno konštatovať, že biologická liečba psoriázy v podmienkach pandémie COVID sa ukazuje pri dodržiavaní jednotlivých odborných odporúčaní ako bezpečná. Naďalej prebieha zber dát o účinnosti a bezpečnosti z klinických skúšaní ako aj z reálnej praxe, čo môže priebežne modifikovať niektoré stanoviská.

Literatúra

1. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, Prinz JC. The role of IL-23 and the IL-23/T H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 1616-1626.
2. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection *Nat Rev Rheumatol* 2010, 6, 165-174.
3. Komatsu T, Ireland DDC, Reiss CS. IL-12 and Viral Infections. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1998, 9, 277-285.
4. Weaver C, Elson C, Fouser L, Kolls J. The Th17 pathway and inflammatory disease of the intestines, lungs, and skin. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2013, 8, 477-512.
5. Bosmann M, Ward PA. Therapeutic potential of targeting IL-17 and IL-23 in sepsis. *Clin Transl Med*. 2012,1, 4. <https://doi.org/10.1186/2001-1326-1-4>.
6. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011, 64, 1035-1050.
7. Pěč J, Vorčáková K, Rohoň I, Madleňák M, Turoňová L, Urbanček S, Pěčová K, Martinásková K. Dermatologická symptomatológia COVID-19 a imunomodulačná a biologická liečba v dermatológii, prehľad problematiky. *Liečba dermatovenerologických ochorení* 2020, 8, č.1, 29-33.
8. Urbanček S, Breznická M, Pěč J, Vorčáková K, Pěčová T, Ballová A. Biologická liečba psoriázy v podmienkach ochorenia COVID-19. *Liečba dermatovenerologických ochorení* 2020, 8, č.3, 8-10.
9. Part M. Biologická liečba a COVID-19. *Liečba dermatovenerologických ochorení* 2020, 4, 34-37.
10. 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, 1217-1218.
11. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, Shi VY. COVID-19 and immunomodulator/immunosuppressant use in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2020 82, e173-e175. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.046. Epub 2020 Mar 26.
12. Das S, Khader S. Ying and yang of interleukin-17 in host immunity to infection. *F1000Res*. 2017;6:741.
13. Wan MT, Shin DB, Winthrop KL, Gelfand JM. The risk of respiratory tract infections and symptoms in psoriasis patients treated with interleukin-17 pathway inhibiting biologics: A meta-estimate of pivotal trials relevant to decision making during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol* 2020, 83, 677-679.
14. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol*. 2020, 20, 271-272.
15. Montaña Mendoza VM. Interleukin-17: A potential therapeutic target in COVID-19. *J of Infection* 2020, 81, E136-E138.
16. American Academy of Dermatology (AAD). Guidance Use of Immunosuppressive Agents: <https://www.aad.org/member/practice/coronavirus/clinical-guidance/biologics>.
17. International League of Dermatological Societies. ILDS Guidance. Guidance on the Use of Systemic therapy for Patients with Psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic: <https://ilds.org/covid-19/guidance-psoriasis-atopic-dermatitis/>.

18. International Psoriasis Council. Statement on the Coronavirus (COVID-19) Outbreak: <https://www.psoriasisCouncil.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm>.
19. PsoBest (German Psoriasis Registry): <https://www.psobest.de/en/the-registry/>.
20. Société Française de Dermatologie (SFD): <https://www.sfdermato.org/>.
21. Chioato A, Nosedà E, Stevens M, Gaitatzis N, Kleinschmidt A, Picaud H. Treatment with the Interleukin-17A-Blocking Antibody Secukinumab Does Not Interfere with the Efficacy of Influenza and Meningococcal Vaccinations in Healthy Subjects: Results of an Open-Label, Parallel-Group, Randomized Single-Center Study. *Clinical and Vaccine Immunology* 2012 19 1597-1602.
22. Jeseňák M, et al. Chronické ochorenia a očkovanie mRNA vakcínou proti COVID-19. Stanovisko odbornej spoločnosti: www.ssaki.eu/wp-content/uploads/2020/12/Stnovisko_SSAKI_mRNA.pdf. stiahnuté 27.2.2021.

*Publikácia článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia, s.r.o.
SK2103263578*