

# Biologická liečba psoriázy v podmienkach ochorenia COVID-19

## Biological Treatment of Psoriasis in the Conditions of Covid-19 Disease

Urbanček, S.<sup>1</sup>, Breznická, M.<sup>1</sup>, Pěč, J.<sup>2</sup>, Vorčáková, K.<sup>2</sup>, Pěčová, T.<sup>2</sup>, Ballová, A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

<sup>2</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: surbancek@fnspbb.sk

### Súhrn

Autori uvádzajú prehľad mechanizmu účinku jednotlivých biologík na rôzne vírusy. Zaoberajú sa tiež rizikom biologickej liečby psoriázy u pacientov infikovaných SARS-CoV-2, čo v prehľade uvádzajú v tabuľke.

**Kľúčové slová:** biologiká, účinok na DNK vírusy, možný účinok na RNK vírusy, psoriáza

### Abstract

The authors show a survey of the mechanism of particular biologicals effect on various viruses. They also deal with the jeopardy of the biological treatment of psoriasis in the patients infected by SARS-CoV-2, which is shown in the tabular survey.

**Key words:** biologicals, effect on DNA viruses, psoriasis

### Úvod

Často prezentovanou témou v období koronavírusovej pandémie je otázka rizika COVID-19 v populácii psoriatikov a atopikov zvlášť vo vzťahu k systémovej terapii. Podľa súčasných vedomostí ako aj výsledkov štúdií sa pacienti so psoriázou [1] a s atopickou dermatitídou, s alebo bez pridruženého alergického ochorenia dýchacích ciest, nejavia byť rizikovými pre COVID-19 oproti bežnej populácii [2].

### Prehľad problematiky

Biologiká registrované v súčasnosti na liečbu psoriázy inhibujú faktor nekrotizujúci tumory (etanercept, infliximab, adalimumab a certolizumab), interleukín 12/23, resp. interleukín 23 (ustekizumab, guselkumab a rizankizumab) a interleukín 17 (sekukinumab a ixekizumab). Tieto cytokíny plnia okrem patogénnej úlohy aj funkciu fyziologickú, zvlášť v oblasti antimikrobiálnej imunity (Tabuľka č. 1).

Tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa) spolu s interferónom gama (INF- $\gamma$ ) zohrávajú kľúčovú úlohu v kontrole vírusových infekcií. Spôsobujú rekrutment a aktiváciu makrofágov, prirodzených zabíjačov (NK), T-lymfocytov, a antigén prezentujúcich buniek. Blokáda TNF teda zvyšuje riziko reaktivácie vírusu. V literatúre je uvedených niekoľko infekcií vírusom varicella-zoster (VZV), Epstein-Barrovej vírusom (EBV), cytomegalovírusom (CMV), humánnym papiloma vírusom (HPV) asociovaných s liečbou anti-TNF. Je potrebné zdôrazniť, že v prípade uvedených vírusov ide o DNK vírusy. Na opačnej strane bolo opísaných niekoľko úspešných terapií anti-TNF-alfa u pacientov s HIV, čo je RNK vírus [3] a podobne sa môže chovať aj vírus respiračného traktu tiež RNK vírus – SARS-CoV-2.

Interleukín IL-12 aktivuje funkciu NK a Th1 lymfocytov. Nepriamo indukuje aj tvorbu B-lymfocytmi protívirusových protilátok [4].

Interleukín IL-23 reguluje diferenciáciu Th17 z naivných T-lymfocytov. Lymfocyty Th17 sú významnou súčasťou bunkovej imunity proti baktériám, plesniam a vírusom [5]. Lebwohl a spol. [6] sumarizujú riziká jednotlivých biologických terapií z údajov získaných z klinických štúdií. U anti-TNF-alfa liečby boli všetky infekty a respiračné infekcie zvýšené o 7 % v porovnaní s placebom, okrem etanerceptu, u ktorého nebola frekvencia výskytu respiračných infekcií zvýšená. Ustekinumab nevýznamne zvyšoval výskyt všetkých infektov, bez zvýšenia respiračných infekcií i napriek faktu, že IL-12 je významným protívirusovým cytokínom. U blokátorov IL-23 bol registrovaný vzostup všetkých infekcií o 9 %, výskyt respiračných infektov však stúpol minimálne. V prípade inhibítorov IL-17 bol vzostup všetkých infekcií o 11 %, z toho značnú časť tvorili kandidové infekcie. Infekcie horných dýchacích ciest boli minimálne zvýšené u sekukinumabu, bez vzostupu u ixekizumabu a brodalumabu (Tabuľka č. 1).

SARS-CoV-2 pohlcuje humánnych buniek ACEA receptor a kombinuje sa s ním. Redukcie počtu ACE2 receptorov na bunkách vedie ku nárastu polypeptidov skupiny angiotenzín II v krvi. Angiotenzíny II sú spúšťače zápalovej cesty spojenej s NF- $\kappa$ B a IL-6-STAT3 čiastočne v endotelových a epitelových bunkách. Táto cesta formuje tzv. „feedback“ cyklus, predovšetkým amplifikátora IL-6, čo rezultuje do excesívnej aktivácie cytokínov až do tzv. cytokínovej búrky.

**Tabuľka č. 1 • Možné účinky biologík so zreteľom na vírusové infekcie respiračného traktu (spracované podľa [7])**

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	inhibícia interleukínu	Kanakinumab (IL-1)	pravdepodobne nízke riziko	Pokračovať v liečbe, ukončiť len pri vývoji ťažkých symptómov virózy
monoklonové protilátky		Dupilumab (IL-4)		
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		Sekukinumab (IL-17a)		
monoklonové protilátky		Ixekizumab (IL-17a)		
monoklonové protilátky		Ustekinumab (IL-12/23)		
monoklonové protilátky		Guselkumab (IL-23)		
monoklonové protilátky		Rituximab		

### Psoriáza a biologická liečba

Často prezentovanou témou v období pandémie je otázka rizika ochorenia COVID-19 v populácii psoriatikov a atopikov zvlášť vo vzťahu k systémovej terapii. Podľa súčasných vedomostí ako aj výsledkov štúdií sa nejavia byť pacienti so psoriázou [8] a s atopickou dermatitídou, s alebo bez pridruženého alergického ochorenia dýchacích ciest, rizikovými pre COVID-19 oproti bežnej populácii [2].

Psoriáza a hidradenitis suppurativa sú inflamačné ochorenia, ktoré si predovšetkým pri závažných formách týchto ochorení vyžadujú imunomodulačnú liečbu. V liečbe závažných foriem hidradenitis suppurativa je v súčasnosti registrovaný adalimumab, avšak v podstatne vyšších terapeutických dávkach ako je to v prípade liečby psoriázy. Biologická imunomodulačná liečba, ako jeden z možných nežiaducich účinkov vyvoláva zvýšené riziko vzniku respiračných ochorení, čo v prípade COVID-19 infekcie môže mimoriadne komplikovať liečbu aj priebeh základného ochorenia [9]. Na druhej strane sa otvára otázka, či priamo infekcia COVID-19 nemôže za určitých okolností byť priamym spúšťačom psoriázy [10]. V neposlednej miere spúšťačom psoriázy (špeciálne pustulózne formy) môže byť aj liečba COVID-19 infekcie napríklad hydroxychlorochínom. Hydroxychlorochín je známym inhibítorom epidermálnej transglutaminázy, promotuje IL-17 produkciu p38 a od neho závislého IL-23, čo uvoľňuje rast a diferenciáciu keratinocytov. Ak zvážime, že liečba COVID-19 hydroxychlorochínom štartuje vo vysokých

dávkach hneď v prvý deň (2x400 mg) a následne 2x200 mg denne, môže to byť hlavným faktorom exacerbácie psoriázy u takýchto pacientov [10].

### Záver

#### Pacienti na imunomodulačnej liečbe s podozrením alebo potvrdením infekcie COVID-19.

U takýchto pacientov liečených biologickou liečbou je potrebné nasledujúcu dávku biologika zdržať a odročť na 31 dní od vzniku infekcie v závislosti od dĺžky liečby a straty vírusu. Znovu začatie biologickej liečby na základe ústupu ochorenia a potvrdenia negatívneho PCR testu nie je ukazovateľom straty vírusu. Imunomodulačná liečba by mala byť pozastavená na ďalších 31 dní od úplného ústupu ochorenia, alebo potvrdenia negatívneho PCR testu poukazujúceho na stratu vírusu. Klinickí pracovníci by sa mali zamerať aj na minimálne podozrenie možného vzniku ťažkých infekcií ak prerušenie imunomodulačnej liečby pre závažnosť základného ochorenia nie je možné, alebo limituje znovu nadobudnutie liečebného efektu pri prerušení liečby [11]. Všetky uvedené údaje budú však vystavené významnému výskumu, nakoľko o tejto problematike máme doteraz málo informácií. Rôzne štúdie navrhovali prerušiť biologickú liečbu iba v prípade COVID-19 pozitívnych pacientov a zvážiť biologikum od prípadu ku prípadu na báze zváženia závažnosti psoriázy a jej komorbidít [12, 13].

## Literatúra

1. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, DiMeo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020 Mar 11:e13298. doi: 10.1111/dth.13298. [Epub ahead of print]
2. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2020 Mar 29. doi: 10.1111/jdv.16411. [Epub ahead of print]
3. Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(3): 165-174.
4. Komastu T, Ireland DDC, Reiss CS. Interleukin-12 and viral infections. *Cytokine Growth Factor Reviews* 1998; 9( ¾): 277-285.
5. Di Cesare A1, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129(6): 1339-1350. doi: 10.1038/jid.2009.59. Epub 2009 Mar 26.
6. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19 ?. *Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)* 2020; doi:https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.031,
7. Price KN, Frew JW, Hsiao JL, Shi VY. COVID-19 and Immunomodulator/Immunosuppressant Use in Dermatology, *JAAD* (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.046
8. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, DiMeo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020 Mar 11:e13298. doi: 10.1111/dth.13298. [Epub ahead of print]
9. Blaszcak A, Trinidad JCL, Carton AM. Adalimumab for treatment for hidradenitis suppurativa during COVID-19 pandemic: safety considerations. *J Amer Acad Dermatol* (2020), doi:https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.030.
10. Kutlu O, Metin A. A case of exacerbation of psoriasis after seltamivir and hydroxychloroquine in a patient with COVID-19: Will cases of psoriasis increase after COVID-19 pandemic? Doi: 10.1111/dth.13383.
11. Wang Ch, Rademaker M, Baker Ch, Foley P. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australia/New Zealand consensus statement. doi: 10.1111/ajd.13313.
12. Di Lernia V. Antipsoriatic treatment during COVID-19 outbreak. *Dermatol Ther* 2020;e13345. https://doi.org/10.1111/dth.13345.
13. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther* 2020;e13298-e1349. https://doi.org/10.1111/dth.13490.