

ANTI INTERLEUKIN-1 PADA COVID-19

Fariz Nurwidya¹, Itsna Arifatuz Zulfiyah²

^{1,2}Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Persahabatan
Email: fariz.nurwidya@ui.ac.id

Abstrak

Pada *coronavirus infectious disease* (COVID-19) terjadi invasi virus SARS-COV2 pada *epitel alveolar*. Sel *epitel alveolar* yang terinfeksi akan mengekspresikan antigen virus pada permukaan sel yang kemudian memicu respon rekognisi oleh *makrofag*. Sel makrofag ini kemudian mensekresikan interleukin-1 (IL-1) untuk aktivasi respon seluler. Metode, dilakukan penelusuran bukti ilmiah menggunakan kata kunci IL-1, Covid-1 dan *inhibitor IL-1* pada database ilmiah *PubMed* dan *Google Scholar*. Hasil, pasien COVID-19 memiliki peningkatan kadar IL-1 pada darah dan berhubungan dengan severitas penyakit. Penggunaan zat biologik yang mentarget secara spesifik jalur yang mengalami hiperaktivasi pada pasien COVID-19 adalah salah satu strategi untuk mengatasi hiperinflamasi. Beberapa penelitian uji klinis telah dilakukan menggunakan *IL-1 inhibitor* pada pasien COVID-19 derajat berat dan mengancam jiwa. Kesimpulan, tinjauan pustaka ini menemukan bahwa IL-1 berperan pada *kaskade inflamasi* pasien COVID-19 dan *inhibisi IL-1* sebagai salah satu cara untuk mengatasi proses inflamasi pada pasien COVID-19 derajat berat.

Kata kunci: interleukin-1, COVID-19, IL-1 inhibitor

ANTI INTERLEUKIN-1 IN COVID-19

Abstract

In Coronavirus infectious disease (COVID-19) there is a SARS-COV2 virus invasion to alveolar epithelial cells. The infected alveolar epithelial cells will express virus antigen in the cell surface that will be recognized by macrophage. The macrophage will secret interleukin-1 (IL-1) to activate cellular response. Method, scientific evidences were reviewed using the keywords IL-1, COVID-19 and IL-1 inhibitor in PubMed and Google Scholar database. Results, COVID-19 patients have increased IL-1 level in the blood and have been shown to be accociated with disease severity. Biological agents that specifically target signalling pathway that are hyperactivated in COVID-19 is one the strategy to overcome hyperinflammation. Clinical studies have been conducted using IL-1 inhibitor in severe and life-threatening COVID-19. Conclusion, this literature review show the the role of IL-1 in the inflammation cascade of COVID-19 and the IL-1 inhibition as one of the mean to resolve the inflammation among patients with severe COVID-19.

Keyword: interleukin-1, COVID-19, IL-1 inhibitor

Pendahuluan

Coronavirus infectious disease (COVID-19) merupakan penyakit pneumonia akibat infeksi virus SARS-COV2 dan memberikan gejala batuk, sesak napas, demam sampai gagal napas dengan akibat bisa sampai kematian. COVID-19 bisa diklasifikasikan derajat ringan, sedang, berat dan mengancam berat. Pada kasus penyakit derajat berat dan derajat mengancam jiwa bisa terjadi sindrom hiperinflamasi multi organ akibat sekresi berlebihan berbagai sitokin pro-inflamasi, salah satunya interleukin-1 (IL-1). Tinjauan pustaka ini berusaha membahas peranan IL-1 pada kaskade inflamasi pasien COVID-19 dan melihat peluang inhibisi IL-1 sebagai salah satu cara untuk mengatasi proses inflamasi pada pasien COVID-19 derajat berat.¹

Metode

Dilakukan penelusuran bukti ilmiah menggunakan kata kunci IL-1, Covid-1 dan inhibitor IL-1 pada *database* ilmiah PubMed dan Google Scholar. Tinjauan pustaka ini menyertakan 10 artikel primer dan 8 artikel sekunder.

Hasil dan Pembahasan

Interleukin-1 atau IL-1 merupakan salah satu sitokin proinflamasi yang paling utama dalam tubuh. IL-1 terdiri dari dua tipe ligan,

yaitu IL-1 α dan IL-1 β . IL-1 α dihasilkan oleh sel epitel dan endotel yang mengalami kematian, sedangkan IL-1 β dihasilkan oleh makrofag, monosit, dan neutrofil yang menginfiltrasi ke dalam jaringan dan berperan penting dalam efek sistemik. IL-1 utamanya diproduksi oleh sel imunitas tubuh bawaan seperti makrofag dan monosit. IL-1 dapat menstimulasi proses inflamasi dengan menarik sel imunitas dan menginduksi produksi sitokin sekunder yang menyebabkan terjadinya reaksi fase akut.^{1,2} Pada COVID-19, IL-1 berperan dalam terjadinya sindroma distress pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*) dan badai sitokin, yang merupakan disregulasi sekresi sitokin proinflamasi.^{3,4} Badai sitokin dapat menyebabkan suatu episode inflamasi akut yang berlebihan, yang disebut sebagai sindroma aktivasi makrofag (*macrophage activating syndrome/MAS*). Sindroma aktivasi makrofag sudah banyak diketahui sebagai komplikasi yang dapat mengancam nyawa pada reumatoid artritis dan artritis idiopatik juvenil sistemik.^{5,6} Salah satu patogenesis SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yang dapat menyebabkan sindroma seperti MAS yang terdiri dari demam tinggi persisten dan peningkatan level ferritin serum.⁷ Dari pengetahuan ini, penelitian mulai

mencari tahu potensi terapi inhibisi IL-1 pada tata laksana COVID-19.

Anakinra

Anakinra merupakan antagonis reseptor IL-1 rekombinan yang dapat memblokir kerja baik IL-1 α maupun IL-1 β . Anakinra telah diketahui efektif digunakan sebagai terapi berbagai penyakit hiperinflamasi, misalnya reumatoid arthritis, *cryopyrin-associated periodic syndrome* (CAPS), dan penyakit Still.⁷ Anakinra memiliki waktu paruh yang sempit sehingga diadministrasikan melalui intravena dan subkutan.⁸

Data klinis

Berbagai penelitian telah melaporkan efek menguntungkan anakinra pada pasien COVID-19. Penelitian retrospektif pada 12 pasien di Prancis melaporkan bahwa pemberian 300 mg anakinra intravena setiap hari selama 5 hari yang diikuti dosis *tapering-off* selama 3 hari berikutnya dapat memberikan efek terapi pada pasien COVID-19 dengan gagal napas. Semua pasien dilaporkan mengalami perbaikan klinis, dengan angka kematian nol, serta penurunan kebutuhan terapi oksigen dan ventilasi mekanis yang signifikan.⁹ Penelitian retrospektif lain melaporkan bahwa pemberian anakinra intravena dosis tinggi sebanyak 10 mg/kgBB setiap hari yang dibagi menjadi dua dosis, bersama dengan ventilasi non invasif dan terapi COVID-19 standar, pada 29 pasien dengan ARDS dan hiperinflamasi menunjukkan perbaikan klinis pada 72% pasien. Pemberian anakinra juga mengurangi angka mortalitas dan meningkatkan kesintasan hidup pada hari ke-21 secara signifikan. Penghentian anakinra dilaporkan tidak menyebabkan relapsnya inflamasi.¹⁰ Penelitian prospektif pada pasien COVID-19 dengan gejala berat juga melaporkan bahwa anakinra dapat mengurangi kebutuhan ventilasi mekanis dan mortalitas pasien.¹¹ Jika dibandingkan dengan inhibisi IL-6, anakinra dilaporkan dapat menyebabkan penurunan mortalitas yang jauh lebih signifikan.^{12,13} Penelitian pada 21 pasien COVID-19 dengan

gejala kritis melaporkan bahwa pemberian 300 mg anakinra intravena yang diikuti oleh 100 mg intravena setiap 6 jam terbukti efektif dalam menurunkan gejala hiperinflamasi. Gejala hiperinflamasi yang dilihat dalam penelitian ini adalah suhu, jumlah leukosit, dan level ferritin serum. Akan tetapi, tidak ada perbedaan durasi penggunaan ventilasi mekanis dan lama perawatan di ICU pada pasien yang mendapat anakinra dengan pasien kontrol.⁷ Walaupun ada begitu banyak penelitian yang membuktikan manfaat anakinra pada pasien COVID-19, uji klinis yang terkontrol dan dirandomisasi perlu dilakukan untuk memastikan efikasi dari anakinra. Saat ini, beberapa uji klinis anakinra pada pasien COVID-19 masih terus dijalankan di berbagai belahan dunia.⁸

Efek samping

Anakinra merupakan bentuk modifikasi inhibitor IL-1 manusia. Oleh karena itu, anakinra diperkirakan aman karena mekanisme kerjanya yang mirip dengan fisiologi inhibitor IL-1 dalam tubuh. Akan tetapi, sebagaimana agen imunomodulator lainnya, anakinra dapat meningkatkan kemungkinan infeksi sekunder pada pasien.¹ Penelitian melaporkan bahwa anakinra ditoleransi dengan baik oleh pasien COVID-19 tanpa ada efek samping.⁹

Canakinumab

Canakinumab merupakan antibodi monoklonal manusia yang dapat menetralisir IL-1 β dan mencegahnya berikatan dengan reseptor IL-1. Canakinumab digunakan sebagai terapi berbagai penyakit reumatoid, dengan kelebihan dapat bekerja dalam waktu yang lama.¹ Canakinumab dapat diadministrasikan melalui intravena atau subkutan.

Data klinis

Berbagai penelitian melaporkan keuntungan canakinumab sebagai terapi COVID-19. Sebagaimana anakinra, canakinumab juga dilaporkan lebih efektif dibandingkan dengan terapi inhibisi IL-6.²

Beberapa dosis intravena yang diteliti pada COVID-19 adalah 8 mg/kgBB pada pasien dengan berat badan <40 kg, 300 mg dan 600 mg pada pasien dengan berat badan >40 kg, 80 mg dosis tunggal pada pasien dengan berat badan antara 60 sampai 80 kg, serta 750 mg dosis tunggal pada pasien dengan berat badan >80 kg.¹⁴ Penelitian pada 34 pasien COVID-19 dengan gejala ringan dan gejala berat non-ICU melaporkan bahwa canakinumab 300 mg subkutan dapat menjadi pilihan terapi yang digunakan. Terapi menggunakan canakinumab dapat meningkatkan oksigenasi secara cepat yang bertahan dalam jangka waktu yang lama.¹⁵ Penelitian pada 48 pasien COVID-19 gejala sedang melaporkan adanya perbaikan kondisi klinis pada pasien yang mendapatkan canakinumab 150 mg subkutan yang diinjeksikan pada hari pertama dan ketujuh. Canakinumab dilaporkan dapat menyebabkan penurunan lama waktu perawatan di rumah sakit, peningkatan fungsi ventilasi paru, perbaikan penanda inflamasi, dan peningkatan kesintasan hidup pada hari ke-60.¹⁶ Analisis retrospektif pada 10 pasien COVID-19 dengan gagal napas dan hiperinflamasi melaporkan bahwa pemberian canakinumab 300 mg subkutan dosis tunggal dapat menurunkan respons inflamasi dan meningkatkan oksigenasi pasien secara cepat.¹⁷ Penelitian observasional prospektif juga melaporkan bahwa pemberian canakinumab 300 mg subkutan dapat meningkatkan oksigenasi, menurunkan lama perawatan pasien di rumah sakit, menurunkan penanda inflamasi, dan menurunkan mortalitas pasien secara umum.¹⁸ Akan tetapi, hingga saat ini, belum ada uji klinis yang dapat memastikan efek canakinumab pada pasien COVID-19 sehingga penelitian lebih lanjut harus terus dilakukan di masa depan.

Efek samping

Berbagai penelitian melaporkan bahwa pemberian canakinumab pada pasien COVID-19 tidak menyebabkan efek samping yang berat. Beberapa efek samping yang dilaporkan akibat pemberian canakinumab pada pasien COVID-19 adalah reaksi lokal pada lokasi

injeksi, mual, diare, dan nyeri kepala.¹⁶ Penggunaan canakinumab bersama dengan agen imunosupresi lainnya dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi sekunder yang berbahaya sehingga penggunaannya pada pasien dengan komorbid autoimun perlu diperhatikan.¹⁴

Simpulan

Pada COVID-19, IL-1 berperan dalam terjadinya sindroma distres pernapasan akut. Anakinra merupakan antagonis reseptor IL-1 rekombinan yang telah diuji pada pasien COVID-19 dan memberikan perbaikan klinis, dengan angka kematian nol, serta penurunan kebutuhan terapi oksigen dan ventilasi mekanis yang signifikan. Canakinumab merupakan antibodi monoklonal anti IL-1 β yang pada uji klinis menurunkan lama waktu perawatan di rumah sakit, peningkatan fungsi ventilasi paru, perbaikan penanda inflamasi, dan peningkatan kesintasan hidup

Daftar Pustaka

1. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316–29.
2. Ucciferri C, Vecchiet J, Falasca K. Role of monoclonal antibody drugs in the treatment of COVID-19. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4280–5.
3. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–74.
4. Quirch M, Lee J, Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e20193.
5. Schulert GS, Grom AA. Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):277–92.
6. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):259–68.
7. The RCI-COVID-19 Study Group, Kooistra EJ, Waalders NJB, Grondman I, Janssen NAF, de Nooijer AH, et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):688.

8. King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, et al. Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e379–81.
9. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(32):18951–3.
10. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325–31.
11. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e393–400.
12. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Della-Torre E, De Luca G, et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;S2665991321000126.
13. Cavalli G, Dagna L. The right place for IL-1 inhibition in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):223–4.
14. Hossen MdS, Barek MA, Jahan N, Safiqul Islam M. A Review on Current Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Reality and Challenges. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(10):1777–89.
15. Katia F, Myriam DP, Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Marchioni M, et al. Efficacy of canakinumab in mild or severe COVID-19 pneumonia. *Immun Inflamm Dis.* 2021;iid3.400.
16. Generali D, Bosio G, Malberti F, Cuzzoli A, Testa S, Romanini L, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: A prospective case-control study. *Int J Infect Dis.* 2021;104:433–40.
17. Ucciferri C, Auricchio A, Di Nicola M, Potere N, Abbate A, Cipollone F, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):e457–ee458.
18. Landi L, Ravaglia C, Russo E, Cataleta P, Fusari M, Boschi A, et al. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep.* 2020;10(1):21775.