

TINJAUAN PUSTAKA

COVID-19: Terapi Penghambat IL-1 dan IL-6

Hendra

Dokter Umum Puskesmas Dedai, Sintang, Kalimantan Barat

Email: hendralo272@gmail.com

Abstrak: Pada Februari 2021, terdapat sebanyak 102.817.575 kasus COVID-19 secara global dan menyebabkan kematian pada 2.227.420 orang. Kondisi tersebut dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO. Seiring waktu tatalaksana dari COVID-19 semakin berkembang, salah satunya yaitu penggunaan Interleukin (IL). Pasien dengan COVID-19 derajat berat, mengalami respon hiperinflamasi terhadap virus, yang disebut “badai sitokin”. Badai sitokin diduga terjadi karena pelepasan berlebihan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-18 dan interferon- γ . Pada kondisi hiperinflamasi, terapi dengan agen yang memblokir sitokin seperti IL-1 inhibitor (Anakinra) dan IL-6 inhibitor (Tocilizumab) cukup menjanjikan. Anakinra memiliki efek menurunkan produksi IL-6. Hal ini karena IL-1 merupakan *inducer* potensial untuk IL-6, sehingga efek Tocilizumab juga terlihat pada Anakinra. Anakinra memiliki waktu paruh yang singkat, sehingga efek yang tidak diinginkan dapat segera berhenti. Terapi interleukin masih memerlukan penelitian lebih lanjut terkait efikasi serta keamanannya.

Kata kunci: COVID-19, IL-1 inhibitor, IL-6 inhibitor, Anakinra, Tocilizumab

COVID-19: IL-1 dan IL-6 Inhibitor as Treatment

Abstract: As of February 2021, there are 102,817,575 cases of COVID-19 globally, causing 2,227,420 deaths. It has been declared a pandemic by WHO. Over time, the management of COVID-19 has evolved, namely the use of Interleukin (IL). Patients with severe COVID-19 experience a hyper-inflammatory response to the virus, called "cytokine storms". Cytokine storms are thought to occur due to the excessive release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6, IL-18 and interferon- γ . In hyperinflammatory conditions, therapy with cytokine-blocking agents such as IL-1 inhibitors (Anakinra) and IL-6 inhibitors (Tocilizumab) is quite promising. Anakinra has the effect of lowering il-6 production because IL-1 is a potential inducer for IL-6, so the Tocilizumab effect is also seen in Anakinra. Anakinra has a short half-life, so that the undesirable

effect can stop immediately. However, interleukin therapy still requires further research related to the efficacy and safety of the drug.

Keywords: *COVID-19, IL-1 inhibitor, IL-6 inhibitor, Anakinra, Tocilizuma*

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) telah mendeklarasikan bahwa COVID-19 sebagai kondisi darurat dalam kesehatan masyarakat.¹ Pada Februari 2021, terdapat sebanyak 102.817.575 kasus COVID-19 secara global dan menyebabkan kematian pada 2.227.420 orang.² SARS-Cov-2 adalah virus RNA rantai tunggal (*single-stranded RNA*) dan dapat terjadi transmisi infeksi pernapasan dari manusia ke manusia. Sejak pertama kali kasus COVID-19 terkonfirmasi di Indonesia, hingga kini kasusnya terus mengalami peningkatan. Pada Maret 2020, WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi dunia.³

Patofisiologi dari COVID-19 belum sepenuhnya dipahami. Sebanyak 11-53% pasien dapat mengalami *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), yang menjadi penyebab utama kematian.⁴ Pasien dengan infeksi COVID-19 derajat berat mengalami respon hiperinflamasi terhadap virus yang dikenal sebagai “badai sitokin”. Badai sitokin diduga terjadi karena pelepasan berlebihan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-18 dan interferon- γ . Untuk mengurangi kematian akibat COVID-19 dan hiperinflamasi, terapi dengan agen yang memblokir sitokin, seperti *IL-1 inhibitor* (Anakinra) dan *IL-6 inhibitor* (Tocilizumab) sedang dipertimbangkan.²

METODE

Tulisan ini merupakan tinjauan pustaka yang mengambil dari beberapa sumber artikel yang terpercaya mengenai tatalaksana pada COVID-19. Sumber untuk melakukan tinjauan literatur ini meliputi studi pencarian sistematis *database* terkomputerisasi (*PubMed, BMC, Frontier, Cochrain review, JURNAL IMPLEMENTA HUSADA Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH*

Google scholar) dalam berbentuk jurnal penelitian dan artikel *review* tahun 2020-2021. Penulis mengambil inti penting dari setiap artikel dan mengkombinasikan dengan artikel lainnya, sehingga penulis dapat memberikan gambaran mengenai terapi interleukin pada COVID-19.

HASIL

Penghambat IL-1 (Anakinra)

Anakinra adalah antagonis reseptor IL-1 rekombinan yang dapat menetralkan reaksi hiperinflamasi pada COVID-19, yang menghalangi aktivitas IL-1 α dan IL-1 β .^{2,5} Dosis yang dapat diberikan adalah 100 mg/12 jam selama 72 jam kemudian dilanjutkan dengan 100 mg/24 jam selama 7 hari.⁵

Penelitian dengan 392 pasien: 275 pasien tidak menerima terapi interleukin, sebanyak 62 pasien mendapatkan IL-1 *inhibitor* dan 55 pasien mendapatkan IL-6 *inhibitor*, menunjukkan bahwa IL-1 inhibitor dengan Anakinra secara signifikan mengurangi mortalitas pasien COVID-19, namun tidak demikian pada penggunaan IL-6 *inhibitor*. Studi tersebut menunjukkan Anakinra memperbaiki kondisi klinis pada 72% pasien.²

Penelitian pada 21 pasien menunjukkan Anakinra dapat menurunkan kondisi hiperinflamasi pada pasien COVID-19 berat. Terdapat penurunan temperatur ($p=0,003$), jumlah leukosit ($p=0,02$), kadar plasma feritin ($p=0,003$), prokalsitonin ($p=0,001$), kreatinin ($p=0,01$) dan bilirubin ($p=0,007$) pada kelompok yang diberikan Anakinra.⁶

Studi pada 69 pasien, 45 pasien diterapi dengan Anakinra dan 24 pasien dengan terapi standar. Kebutuhan ventilasi mekanik

muncul pada 31% kelompok Anakinra dibandingkan 75% pasien dengan terapi standar ($p < 0,001$). Pasien dengan terapi Anakinra menunjukkan penurunan *biomarker* inflamasi secara signifikan. Pada pasien dengan pneumonia COVID-19 yang berat serta kebutuhan oksigen yang tinggi, penggunaan Anakinra dapat menjadi terapi yang efektif.⁷

Penghambat IL-6 (Tocilizumab)

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang berperan sebagai *blockade* reseptor IL-6. Pada studi dengan 392 pasien, 275 subyek tidak menerima terapi interleukin, sebanyak 62 pasien mendapatkan IL-1 *inhibitor* dan 55 pasien mendapatkan IL-6 *inhibitor*, menunjukkan bahwa IL-6 *inhibitor* tidak secara signifikan menurunkan mortalitas pasien COVID-19.²

Pada studi didapatkan kadar serum IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 derajat berat. *Viral load* dari serum yang diukur dengan *RT PCR* berkorelasi erat dengan kadar IL-6 pasien COVID-19 yang sakit kritis.^{4,8}

Pada data *systematic review Pubmed, EMBASE, ISI Web of Science, Cochrane Library* bulan Agustus 2020, menunjukkan kombinasi anti-IL-6 dengan terapi standar secara signifikan menurunkan angka mortalitas jika dibandingkan terapi standar tanpa kombinasi ($OR = 0,61$, 95% CI 0.45–0.84, $p = 0.002$). Namun, terapi dengan anti-IL-6 gagal dalam mengurangi penggunaan ventilasi mekanik dan perawatan ICU.⁹

DISKUSI

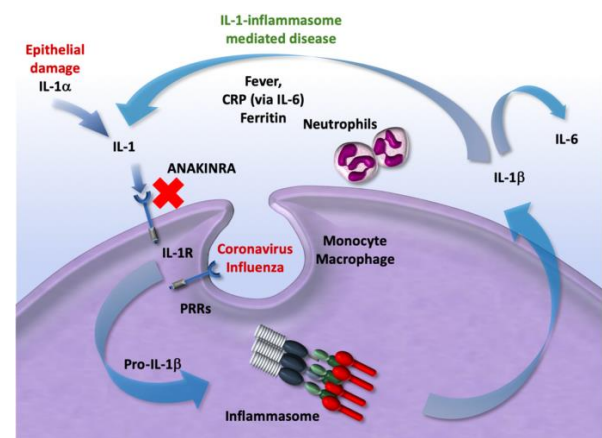
Pasien dengan infeksi COVID-19 derajat berat, yang seringkali jatuh pada kondisi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) mengalami respon hiperinflamasi terhadap

virus, yang disebut “badai sitokin” ataupun *cytokine storm syndrome* (CSS). CSS disebabkan oleh disregulasi sintesis sitokin, yang menyebabkan aktivasi patologis dari respon imun.⁸

Penghambat IL-1 pada infeksi COVID-19

SARS –Cov-2 akan melakukan kerusakan epitel dan mengakibatkan pelepasan IL-1 α yang dapat merekrut neutrophil dan monosit ke lokasi infeksi serta menginduksi IL-1 β dalam monosit/makrofag. Anakinra akan menghalangi reseptor IL-1 (IL-1R) dan memblokir efek IL-1 α , IL-1 β serta IL-6 yang diinduksi oleh IL-1 (Gambar 1).¹⁰

Anakinra memiliki efek menurunkan produksi IL-6. Hal ini karena IL-1 merupakan *inducer* potensial untuk IL-6, sehingga efek Tocilizumab juga terlihat pada Anakinra. Anakinra memiliki waktu paruh yang singkat, sehingga efek yang tidak diinginkan seperti neutropenia dapat segera berhenti, namun hal ini tidak dapat terjadi pada Tocilizumab.^{2,10} Posisi IL-1 pada *cascade* inflamasi terletak di atas IL-6. Penurunan pada kadar serum IL-6 secara tipikal mengikuti efek inhibisi dari IL-1 sehingga penghambatan yang efektif dari IL-1 akan menekan IL-6.²



Gambar 1. Anakinra pada infeksi COVID-19¹⁰

Penghambat IL-6 pada infeksi COVID-19

Dalam meta-analisis sebanyak 1302 pasien, menunjukkan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi 2,9 kali lipat pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan dengan derajat ringan atau sedang ($p=0,001$).¹¹

Peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan progresivitas pasien menjadi ARDS ($p=0,03$) serta risiko kematian.¹² Pada data meta-analisis lainnya, didapatkan pada 9 studi, 1426 pasien, rerata konsentrasi IL-6 pada pasien COVID-19 berat secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien dengan gejala tidak berat (perbedaan rerata 38,6 pg/mL; $p<0,001$).¹³

Tocilizumab sebagai antibodi monoklonal dalam memblok IL-6 dengan reseptor telah dipertimbangkan sebagai tatalaksana pasien COVID-19. Analisis retrospektif terhadap Tocilizumab pada 21 pasien COVID-19 didapatkan sebanyak 75% pasien mengalami eliminasi opasitas “ground-glass” pada CT-scan ($n=19$), serta sebanyak 84,2% mengalami normalisasi kadar CRP dan limfosit.¹⁴ Oleh karena itu, pemberian Tocilizumab sebagai terapi inisial ketika ada opasitas “ground-glass” atau peningkatan kadar IL-6 dapat dipertimbangkan.⁸

Meskipun begitu, penelitian-penelitian yang ada menunjukkan efek ganda dari IL-6. IL-6 dapat diproduksi oleh hampir sebagian besar sistem imun, termasuk limfosit sel B, sel T, makrofag, monosit, sel dendritik, dan sel mast. Sebagai anggota dari sitokin multifungsi, IL-6 dapat berperan sebagai pro dan anti-inflamasi. Studi menunjukkan dengan melakukan *blocking* terhadap IL-6 dapat menghilangkan *host defense* terhadap infeksi virus atau bakteri.¹⁵ Studi retrospektif menunjukkan bahwa Tocilizumab tidak efektif dalam modifikasi mortalitas pada 30

hari pasien COVID-19 yang mengalami kondisi kritis.¹⁶

Uji klinis terhadap Tocilizumab (*COVACTA*) pada 330 pasien menunjukkan bahwa Tocilizumab tidak memperbaiki kondisi klinis pasien dewasa rawat inap dengan COVID-19 derajat berat. Oleh karena itu, penggunaan Tocilizumab dalam tatalaksana pasien masih memerlukan penelitian *randomized control trial* lebih lanjut dan dipertimbangkan sesuai klinis pasien.¹⁷

KESIMPULAN

Anakinra memiliki efek menekan produksi IL-6 sehingga manfaat Tocilizumab juga ditemukan pada Anakinra. Anakinra memiliki waktu paruh yang singkat sehingga efek yang tidak diharapkan dapat segera berhenti, tetapi hal ini tidak dapat terjadi pada Tocilizumab. Terapi interleukin masih memerlukan penelitian *randomized control trial* terkait efikasi dan keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus. NEJM*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Cavalli G, Larcher A, Tomelleri A, Campochiaro C, Torre E.D., Luca G.D., et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. *The Lancet*. 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6)
3. Tim COVID-19. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Edisi 2. Jakarta. 2020.

4. Zhang Y, Zhong Y, Pan L, Dong J. Treat 2019 novel coronavirus (COVID-19) with IL-6 inhibitor: Are we already that far?. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020. DOI: 10.5582/ddt.2020.03006
5. Tim COVID-19. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Edisi 3. Jakarta. 2020.
6. Kooistra E.J., Waalders N.J.B., Grondman I, Janssen N.A.F., Nooijer A.H., Netea M.G., et al. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Critical care*. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03364-w>.
7. Balkhair A, Zakwani I, Busaidi M, Naamani Z, Nazar Z, Balkhair O, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *International Journal of Infectious Disease*. 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.149>.
8. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020 Vol.131. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110698>.
9. Han Q, Guo M, Zheng Y, Zhang Y, De Y, Xu C, et al. Current Evidence of Interleukin-6 Signaling Inhibitors in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.*, 15 December 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.615972>
10. Veerdonk F.L., Netea M.G. Blocking IL-1 prevent respiratory failure in COVID-19. *Critical Care*. July 2020. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03166-0>
11. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *medRxiv*. (2020), [10.1101/2020.03.30.200448058](https://doi.org/10.1101/2020.03.30.200448058)
12. C. Wu, X. Chen, Y. Cai, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.*, 180 (7) (2020), pp. 1-11, [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994)
13. M. Aziz, R. Fatima, R. Assaly. 2020. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis . *J Med Virol.* (2020), [10.1002/jmv.25948](https://doi.org/10.1002/jmv.25948)
14. X. Xu, M. Han, T. Li, et al. 2020. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 117 (20) (2020), pp. 10970-10975, [10.1073/pnas.2005615117](https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117)
15. Du P, Geng J, Wang F, Chen X, Huang Z, Wang Y. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome. *Int J Med Sci.* 2021. doi:10.7150/ijms.53564.
16. Toniati P, Piva S, Cattalini M. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102568.
17. Hoffmann F. Roche provides an update on the phase III COVACTA

trial of Actemra/Roactenra in hospitalized patients with severe COVID 19 associated pneumonia. ROCHE.

<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. Accessed 08/02/2021.