



Terapi Psoriasis di Era Pandemi COVID-19

Marsha Kurniawan, Franklind Matthew

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis kulit dengan predisposisi genetik dan autoimun yang kuat. Prevalensi psoriasis di seluruh dunia adalah 0,09% sampai 5,1%, bervariasi antar negara. Psoriasis dikarakteristikkan dengan lesi plak eritematosa yang dilapisi skuama tebal putih keabuan, biasanya memiliki predileksi simetris di siku, lutut, *trunk*, dan *scalp*. Terapi sebagian besar menggunakan imunomodulator atau immunosupresan untuk psoriasis derajat sedang hingga berat. Sudah terdapat beberapa penelitian efek samping dan rekomendasi dosis obat-obatan di era COVID-19. Penggunaan terapi tersebut dalam era pandemi COVID-19 harus hati-hati dan tetap menjaga imunitas pasien.

Kata kunci: Autoimun, pandemi COVID-19, psoriasis, terapi

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic skin inflammatory disease with a strong genetic and autoimmune predisposition. The prevalence of psoriasis worldwide is 0.09% to 5.1%, varies among countries. Psoriasis is characterized by erythematous plaque lesions covered in thick gray-white scales, usually have a symmetrical predilection on the elbows, knees, trunk, and scalp. Immunomodulators or immunosuppressants are commonly used for moderate to severe psoriasis. There have been several studies on side effects and recommendations for the necessary dosage adjustments in the era of the COVID-19 pandemic. Careful use is important to maintain patient's immunity. **Marsha Kurniawan, Franklind Matthew. Psoriasis Therapy in COVID-19 Pandemic Era**

Keywords: Autoimun, pandemic COVID-19, psoriasis, therapy

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis kulit dengan predisposisi genetik dan autoimun (*T-cell mediated*) yang kuat.¹ Prevalensi psoriasis di seluruh dunia 0,09% sampai 5,1%, bervariasi antar negara. Angka lebih rendah ditemukan pada populasi Asia dan beberapa negara Afrika, sedangkan prevalensi tinggi ditemukan pada populasi Amerika (5,1%) dan Norwegia (11,4%).² Penyakit ini memiliki *onset* bimodal (16-22 dan 57-60 tahun) dan mengenai kedua jenis kelamin secara seimbang.³

Karakteristik psoriasis berupa lesi plak eritematosa dilapisi skuama tebal putih keabuan, biasanya memiliki predileksi simetris di siku, lutut, *trunk*, dan *scalp*.^{1,4} Tipe plak merupakan varian psoriasis yang paling banyak ditemukan, yaitu sekitar 85% kasus. Beberapa tipe lain yang prevalensinya lebih kecil adalah psoriasis gutata, pustular, inversa, eritroderma, dan palmoplantar.⁴ Selain mengenai kulit dan sendi, respons inflamasi yang tidak terkontrol berkontribusi pada kondisi komorbid terkait

psoriasis, yaitu penyakit jantung, *stroke*, dan sindrom metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia, dan diabetes melitus).⁴

Secara umum, psoriasis dicetuskan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Beberapa pencetus lingkungan yang sudah diidentifikasi dalam banyak studi antara lain sinar ultraviolet, obat-obatan, rokok, alkohol, infeksi, serta stres,⁴ sedangkan faktor genetik terkait psoriasis vulgaris terutama pada lokus *major histocompatibility complex* (MHC) di kromosom 6. Pada psoriasis pustular, ditemukan kaitan genetik pada mutasi gen IL36RN. Psoriasis gutata terkait erat dengan faktor lingkungan, hingga saat ini belum ada kaitan genetik yang jelas.⁴ Selain berkaitan dengan kondisi sistemik, pasien psoriasis mengalami penurunan kualitas hidup, *self esteem* rendah, diskriminasi, dan stigma di lingkungan sosial.^{2,3}

Peran Sistem Imun dan Sitokin Inflamasi dalam Psoriasis

Onset psoriasis terjadi saat pencetus genetik

dan lingkungan mengaktivasi sel dendritik, yang kemudian akan mengaktivasi *Tumor necrosis factor* (TNF)- α dan *Interleukin* (IL) -23 (termasuk IL-12). IL-23 akan menginduksi diferensiasi sel T naif menjadi *T-helper* (Th)17, kemudian Th17 aktif memproduksi berlebihan IL-17 dan IL-22. (TNF)- α dan IL-17 mengaktifkan keratinosit, menstimulasi hiperplasia epidermis, merekrut sel-sel inflamasi seperti neutrophil, dan menginduksi produksi *antimicrobial peptide* (AMP). IL-12 yang dihasilkan sel dendritik juga menginduksi Th1, menghasilkan *interferon* (IFN)- γ . Respons imun ireguler berlangsung terus secara berkesinambungan membuat siklus inflamasi kronis.⁵ Pada psoriasis sedang hingga berat, peningkatan sitokin pro-inflamasi tidak hanya ditemukan pada lesi kulit, namun juga dalam darah. Peningkatan sistemik ini akan mengakibatkan inflamasi kronis subklinis (inflamasi asimtomatik yang dapat merusak jaringan seiring waktu) yang berasosiasi dengan komorbiditas.¹

Pengobatan psoriasis bertujuan untuk

Alamat Korespondensi email: frank.lind@gmail.com



mencegah kerusakan terkait inflamasi sistemik sekaligus secara simultan mencegah progresivitas psoriasis serta komorbiditasnya.¹

Terapi Psoriasis di Era COVID-19

Terapi psoriasis mempertimbangkan luas lesi dan derajat keparahannya. Perlu diperhatikan bahwa sebagian besar terapi psoriasis bersifat imunomodulator. Psoriasis derajat ringan dapat ditangani dengan terapi topikal dan fototerapi, psoriasis derajat sedang dan berat memerlukan terapi sistemik termasuk terapi immunosupresan dan imunomodulator.⁶

Dalam masa pandemi COVID-19, penggunaan terapi sistemik tetap perlu disertai perhatian untuk menjaga imunitas tubuh pasien dalam menghadapi infeksi virus SARS-CoV2. Sampai saat ini data manfaat dan risiko penghentian terapi imunomodulator/immunosupresan selama masa pandemi masih sangat minim⁷ Selain itu, terdapat banyak spekulasi mengenai respons inflamasi *host* terhadap keparahan klinis dan komplikasi COVID-19. Pasien dengan gejala berat COVID-19 memiliki kenaikan sitokin IL-2, IL-7, IL-6, IL-10, TNF- α ,⁸ sehingga dikhawatirkan pasien pengguna terapi immunosupresan atau imunomodulator lebih mudah terinfeksi COVID-19.⁷

Studi retrospektif pada 5206 pasien psoriasis di Italia Utara yang mendapat terapi biologis, menemukan empat pasien yang dirawat karena infeksi COVID-19; tidak dilaporkan kasus kematian akibat infeksi tersebut. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi biologis mungkin tidak berhubungan dengan keparahan kejadian COVID-19. Terapi biologis diduga tidak menargetkan virus, sehingga tidak menimbulkan respons imun.⁹

Berikut adalah beberapa terapi sistemik untuk psoriasis dan kaitannya dengan COVID-19:

A. Methotrexate

Methotrexate (MTX) adalah antimetabolit yang memiliki efek immunosupresif. Toksisitas MTX dapat memicu infeksi berat dan supresi sumsum tulang serta menimbulkan kondisi leukopenia yang juga ditemui pada penderita COVID-19.^{7,10}

B. Cyclosporine

Cyclosporine memiliki efek immunosupresif dengan menghambat sinyal inflamatori dan menekan aktivasi sel T. Pasien yang menjalani

terapi ini memiliki risiko infeksi berat termasuk infeksi virus. Saat ini belum ada data spesifik efek *cyclosporine* terhadap replikasi virus SARS-CoV2.⁷

C. Acitretin

Acitretin merupakan derivat vitamin A untuk memicu epitelisasi dan memiliki efek immunomodulator dan anti-inflamasi. Terapi ini tidak bersifat immunosupresif dan tidak berhubungan dengan risiko infeksi.⁷

D. Apremilast

Apremilast merupakan *inhibitor phosphodiesterase 4*. Apremilast memiliki efek samping diare yang dikhawatirkan menutupi manifestasi diare pada COVID-19. Terapi ini juga menurunkan produksi sitokin inflamasi, termasuk *TNF-alpha* yang mungkin berhubungan dengan badai sitokin proinflamasi pada COVID-19.⁷

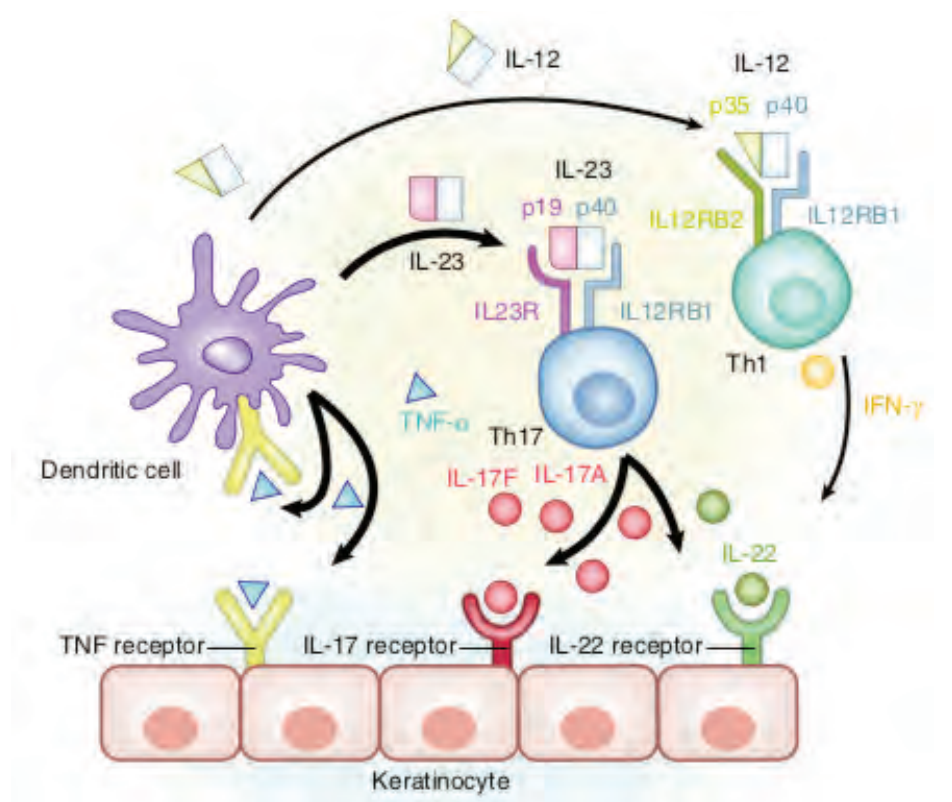
E. Agen Biologis

Terapi biologis pada psoriasis dikategorikan menurut jalur sitokin yang ditekan seperti TNF- α , IL-12/23 atau hanya IL-23, dan IL-17.⁷ Saat ini belum ada data khusus yang menghubungkan penggunaan agen biologis dengan peningkatan risiko terinfeksi COVID,

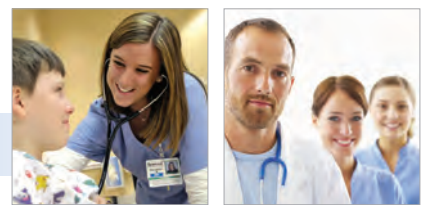
tetapi dari penelitian sebelumnya didapatkan risiko infeksi saluran pernapasan atas dan nasofaringitis lebih tinggi dibandingkan kelompok plasebo.¹¹ Penggunaan golongan *inhibitor* TNF secara keseluruhan memiliki risiko infeksi saluran pernapasan atas mencapai 7% dibandingkan kelompok plasebo (kecuali *etanercept* yang tidak menimbulkan komplikasi infeksi),¹¹ dan diberi *black box warning* untuk peningkatan risiko infeksi.¹¹ Golongan TNF- α memiliki respons terhadap patogen intraseluler dan pembentukan granuloma, sehingga agen ini meningkatkan risiko infeksi.¹²

Golongan IL-23 *blocker* secara keseluruhan meningkatkan risiko infeksi sebesar 9% dibandingkan kelompok plasebo.¹¹ Golongan *inhibitor* IL-12/23 seperti *ustekinumab* memiliki risiko infeksi lebih rendah dibandingkan *inhibitor* TNF- α , sehingga agen ini tetap dapat digunakan untuk terapi psoriasis selama masa pandemi.¹²

Inhibitor IL-17 memiliki risiko infeksi sebesar 11%, peningkatan ini disebabkan peningkatan infeksi kandida.^{11,12} Terdapat sedikit peningkatan risiko infeksi saluran pernapasan atas dengan penggunaan *secukinumab*,



Gambar. Axis utama patogenesis psoriasis⁵



tetapi tidak didapatkan peningkatan pada *ixekizumab* atau *brodalumab*.¹¹ *Secukinumab* menghambat IL-17A secara selektif dan tidak menghambat IL-22 dan TNF, sehingga menurunkan efek samping risiko infeksi dibandingkan agen biologis lainnya.¹²

Rekomendasi Penyesuaian Dosis

Berikut adalah rekomendasi penggunaan imunomodulator untuk terapi psoriasis di era COVID-19.¹³

A. Pasien terkonfirmasi COVID-19

Pasien dengan kondisi penyakit peradangan kulit yang diterapi dengan imunomodulator, dan terkonfirmasi COVID-19, dianjurkan menghentikan penggunaan imunomodulator segera, kecuali kortikosteroid sistemik. Meskipun saat ini data yang menunjukkan pengaruh imunomodulator terhadap risiko terinfeksi COVID 19 masih minimal, tindakan penghentian sementara merupakan bentuk pencegahan risiko infeksi bakterial sekunder (memperparah gejala COVID-19)

yang dapat dipicu oleh penggunaan rutin imunomodulator.¹³

American Academy of Dermatology (AAD), International Psoriasis Council (IPC), International League of Dermatological Societies (ILDS), dan National Psoriasis Foundation (NPF) menganjurkan penghentian terapi immunosupresan dan agen biologik pada pasien terinfeksi COVID-19.^{7,13} Terapi ini dianjurkan dihentikan selama minimal 4 minggu sampai pasien telah sembuh total.¹³

B. Pasien dengan gejala tetapi belum terkonfirmasi COVID-19

Pasien dengan gejala flu (demam, batuk, nyeri tenggorokan) tetapi belum terkonfirmasi COVID-19 yang menjalani terapi imunomodulator atau immunosupresan, dianjurkan untuk menurunkan dosis sebagai berikut:¹³

- *Azathioprine*: diturunkan menjadi $\leq 0,5$ mg/kg/hari
- Agen biologis: tidak memiliki data khusus,

diturunkan sesuai kasus

- *Cyclosporine*: diturunkan menjadi 1 mg/kg/hari.
- *Methotrexate (MTX)*: diturunkan menjadi 10 mg/minggu
- *Mycophenolate mofetil*: diturunkan menjadi 1 g/hari (*mycophenolic acid* menjadi ≤ 720 g/hari)
- Retinoid: tidak ada dosis penyesuaian
- Kortikosteroid sistemik: diturunkan menjadi ≤ 10 mg/hari prednisolon (atau kortikosteroid lain dengan dosis ekuivalen)

SIMPULAN

Psoriasis merupakan penyakit inflamasi kronis sistemik yang dapat mengenai kulit, sendi, dan komorbid lainnya. Berdasarkan patogenesis yang terkait dengan sistem imun dan sitokin-sitokin pro-inflamasi, imunomodulator dan immunosupresan banyak digunakan untuk terapi psoriasis. Penggunaan terapi tersebut dalam era pandemi COVID-19 penting diperhatikan untuk mencegah perburukan klinis dan komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: What is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840–8.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205–12.
3. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017;63(4):278–85.
4. Kunz M, Simon JC, Saalbach A. Psoriasis: Obesity and fatty acids. *Front Immunol*. 2019;10:1807.
5. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol*. 2018;45(3):264–72.
6. Kang Sewon. *Fitzpatrick's dermatology [2-Volume Set]*-McGraw-Hill Education. 2019
7. Desai K, Miteva M, Romanelli P. Challenges in managing immunosuppressive therapies for psoriasis during the COVID-19 pandemic. *Cell R4*. 2020;8:2852.
8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmunity*. 2020;109:102433.
9. Gisondi P, Facheris P, Dapavo P, Piaserico S, Conti A, Naldi L, et al. The impact of the COVID 19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biological therapy: the Northern Italy experience. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):373–4.
10. Lee JS, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Methotrexate-related toxicity in patients with rheumatoid arthritis and renal dysfunction. *Rheumatol Int*. 2020;40(5):765–70.
11. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(5):1217–8.
12. Sadeghinia A, Daneshpazhooh M. Immunosuppressive drugs for patients with psoriasis during the COVID -19 pandemic era. A review. *Dermatol Ther [Internet]*. 2020 Nov 10 [cited 2020 Nov 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14498>
13. Rademaker M, Baker C, Foley P, Sullivan J, Wang C. Advice regarding COVID-19 and use of immunomodulators, in patients with severe dermatological diseases. *Australas J Dermatol*. 2020;61(2):158–9.