

· 综述 ·

## 司库奇尤单抗在脊柱关节炎相关疾病治疗中引起 结核感染的安全性进展

宋晓燕<sup>1</sup>, 刘春红<sup>2</sup>

(1 烟台业达医院血液科, 烟台 264006; 2 滨州医学院烟台附属医院风湿免疫科, 烟台 264100)

**[摘要]** 一直以来结核感染都是风湿科医师非常关注的问题, 脊柱关节炎等疾病的治疗已经进入了生物制剂时代, 而生物制剂的使用将会增加结核等机会感染的风险。司库奇尤单抗作为一种新型生物制剂, 通过阻断白介素 17A(IL-17A)作用, 发挥免疫调节功能, 用于治疗强直性脊柱炎、银屑病等效果理想, 可改善患者预后、提高患者生活质量。本文就司库奇尤单抗在结核感染方面的安全性研究进行综述, 以期为临床应用提供参考。

**[关键词]** 结核感染; 司库奇尤单抗; 安全性

**[中图分类号]** R979.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1233-04

### Advances in research on the safety of secukinumab in terms of tuberculosis infection in the treatment of spinal arthritis-related diseases

SONG Xiao-yan<sup>1</sup>, LIU Chun-hong<sup>2</sup>

(1 Department of Hematology, Yantai YEDA Hospital, Yantai 264006, China; 2 Department of Rheumatology and Immunology, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, China)

**[Abstract]** Tuberculosis infection has always been a major concern for rheumatologists. The treatment of diseases such as spinal arthritis has entered the era of biologics, but the use of biologics will increase the risk of opportunistic infections such as tuberculosis. As a novel biological agent, secukinumab can improve the prognosis and quality of life of patients with ankylosing spondylitis and psoriasis by blocking the effect of IL-17A and playing an immunomodulatory function. This article reviews the safety of secukinumab in terms of tuberculosis infection in order to provide reference for clinical application.

**[Key words]** tuberculosis infection; secukinumab; safety

脊柱关节炎是风湿病中较为常见的一大类疾病, 包括强直性脊柱炎、银屑病关节炎等, 药物治疗除了传统非甾体抗炎药外, 生物制剂的应用为其提供了更优的选择, 但同时也带来了感染等相关事件的风险。我国是结核病高发地区, 是全球结核高负担国之一<sup>[1]</sup>, 而脊柱关节炎患者潜伏性结核感染比例较高, 约占 25.7%, 相当于每 4 例脊柱关节炎患

者中可能就有 1 例结核感染者<sup>[2]</sup>, 因此, 在脊柱关节炎等相关疾病治疗过程中应高度重视结核感染问题。针对白介素 17A(interleukin-17A, IL-17A)靶点的司库奇尤单抗是 IL-17A 抑制剂, 是一种人免疫球蛋白 G1(IgG1)单克隆抗体, 通过与细胞因子 IL-17A 结合, 抑制该细胞因子与受体结合, 从而抑制炎症反应, 目前比较广泛应用于脊柱关节炎及银屑病等疾病的治疗。研究显示司库奇尤单抗引起新发结核感染以及激活结核感染的风险较其他多种生物制剂低, 在结核感染高风险人群应用中具有一定优势。本文就司库奇尤单抗在结核感染方面的安全性研究进行综述, 期待为临床治疗提供详细、准确的循证医

**[作者简介]** 宋晓燕, 女, 硕士研究生, 主要从事风湿性疾病的临床研究工作。E-mail: songxiaoyan777@163.com。

**[通讯作者]** 刘春红, 女, 硕士生导师, 副教授, 主要从事风湿性疾病的临床研究工作。E-mail: liuchunhong2203@163.com。

学证据。

## 1 IL-17 与结核发生发展的关系

IL-17 在结核分枝杆菌感染不同阶段发挥不同作用。不同模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)识别结核分枝杆菌后,诱导一系列细胞因子表达,在感染早期阶段,优先产生 IL-23,刺激 Th17 细胞分化和增殖,促使 Th17 细胞分泌 IL-17 等细胞因子<sup>[3]</sup>,IL-17 进而诱导产生一系列趋化因子,介导免疫细胞在炎症部位聚集,启动早期免疫保护机制,如感染部位早期肉芽肿形成。然而,随着结核分枝杆菌反复刺激,IL-17 过度表达,过量的 IL-17 导致大量炎症细胞因子释放和中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞过多聚集<sup>[4]</sup>,从而导致过多的免疫防御,免疫过程失去平衡,最终造成肉芽肿内组织损伤和坏死。因此,IL-17 在结核感染全过程均发挥了重要作用。

## 2 脊柱关节炎等疾病的结核易感性

脊柱关节炎、银屑病等的主要发病机制为一定遗传背景下的炎症性疾病,与机体免疫功能紊乱、B 淋巴细胞及 T 淋巴细胞的异常激活、功能失调有关,免疫紊乱致结核感染风险增加。同时由于应用免疫抑制剂、生物制剂治疗,抑制淋巴细胞、单核巨噬细胞等免疫功能,使结核发生或潜伏结核感染发展成活动性结核的风险增加。

## 3 司库奇尤单抗治疗在结核感染方面的安全性

体外实验证实,与肿瘤坏死因子抑制剂比较,IL-17A 抑制剂未增加活动性结核感染风险。Luo 等<sup>[5]</sup>采用结核分枝杆菌感染人外周血单核细胞,建立肉芽肿模型,评估司库奇尤单抗和阿达木单抗(肿瘤坏死因子抑制剂)对休眠期结核分枝杆菌再激活的影响。结果发现,司库奇尤单抗组结核分枝杆菌处于休眠期,但阿达木单抗组结核分枝杆菌由休眠期转为活跃期,从而推断司库奇尤单抗的使用可能不会激活休眠期结核分枝杆菌和增加结核分枝杆菌的活性。

动物实验也证实,司库奇尤单抗未降低机体对结核感染的免疫防御作用。研究者们采用小鼠模型研究司库奇尤单抗与肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂对结核分枝杆菌感染后免疫状态的影响,结果发现,使用司库奇尤单抗未损害宿主早期免疫保护作用,亦没有显著改变与宿主抵御病原体相关的免疫调节基因如 *TNFR1* 等的表达,表明 IL-17A 抑制剂引发结核分枝杆菌感染或再激活的风险较低<sup>[6]</sup>。还有动物

实验发现司库奇尤单抗参与结核分枝杆菌感染后的免疫过程,可减少肉芽肿内的组织损伤或坏死,减少结核分枝杆菌感染后的免疫损伤<sup>[7]</sup>。

临床研究也表明,司库奇尤单抗引起潜伏结核感染的风险较低。一项单中心回顾性研究纳入 526 例银屑病患者,评估现有生物制剂(肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抑制剂、IL-17A 抑制剂)治疗后患者 QuantiFERON-TB Gold test (QFT) 转化率,QFT 是 $\gamma$ 干扰素释放试验(interferon-gamma release assay, IGRA)检测方法的一种,通过检测结核分枝杆菌特异性抗原刺激 T 细胞后 $\gamma$ 干扰素的产生情况,协助判断是否存在结核感染,较传统结核菌素皮肤试验具有更高的敏感性和特异性,越来越多被用于协助潜伏性结核感染的诊断。结果发现,阿达木单抗治疗后 QFT 阳转率达 35.5%,而司库奇尤单抗治疗后 QFT 阳转率仅为 8.8%<sup>[8]</sup>。另有一项回顾性研究发现,100 例接受 IL-17A 抑制剂治疗的银屑病患者,治疗前 81% 的患者 QFT 为阴性,18% 的患者为阳性,1% 的患者为中介,治疗后只有 1 例患者 QFT 转为阳性<sup>[9]</sup>。

研究显示司库奇尤单抗通常不会导致潜伏结核感染再激活或引发活动性结核病。有学者纳入 219 例强直性脊柱炎患者,基线时通过完善胸片、血液学指标排除活动性结核感染,采用司库奇尤单抗治疗 2 年,未出现活动性结核感染<sup>[10]</sup>。后有研究者对 168 例银屑病患者进行研究,未说明基线时结核感染情况,应用司库奇尤单抗治疗 5 年,没有结核感染(潜伏结核的新发或复发)的报道<sup>[11]</sup>。汇总司库奇尤单抗上市后研究的强直性脊柱炎、银屑病关节炎、银屑病共 96 054 例患者的数据,参与试验的患者有潜伏结核感染者,试验前已给予预防结核治疗,但最终没有结核感染再激活的病例报告<sup>[12]</sup>。近期有一项专门针对司库奇尤单抗治疗致结核感染再激活的研究,纳入 28 个临床试验共 12 319 例患者,包括银屑病患者 8 819 例,银屑病关节炎患者 2 523 例,强直性脊柱炎患者 977 例;入组前均接受了结核病筛查,排除活动性结核病患者。其中 684 例(5.6%)患者基线时潜伏性结核感染筛查呈阳性,根据指南进行预防性抗结核药物治疗后参与研究。与银屑病患者及银屑病关节炎患者相比,强直性脊柱炎患者合并潜伏期结核的比例更高。而这 12 319 例接受司库奇尤单抗治疗的患者中,治疗期间均无活动性结核的报告。有 13 例患者报告了潜伏期结核感染,其中有 7 例为新发的潜伏结核感染患者,在其余 6

例非新发的潜伏结核感染患者中,5例基线时潜伏结核感染检测结果为阳性,另外1例有潜伏结核感染病史,在纳入研究2个月前被诊断,尽管该患者在基线时潜伏结核感染检测结果已转为阴性,但在研究药物开始时,患者正在接受异烟肼治疗,因此,这6例患者不认为是新发潜伏结核感染。另外,新发的7例潜伏结核感染患者中,有4例继续接受司库奇尤单抗治疗的同时,接受了异烟肼治疗;2例患者潜伏结核感染治疗信息缺失;1例未接受潜伏结核感染治疗。结果发现,这些患者接受了长达5年的司库奇尤单抗治疗,没有发生活动性结核的报告;并且该研究发现,基线时潜伏性结核筛查呈阳性的患者,应用司库奇尤单抗治疗期间无潜伏结核再激活的发生,该研究进一步证实了司库奇尤单抗导致活动性结核感染的风险很低,未增加潜伏性结核再激活的风险,具有较高的安全性,适宜在临床中长期使用<sup>[13]</sup>。

正因为有充足的证据表明司库奇尤单抗未导致潜伏结核感染再激活,研究者进一步针对潜伏结核感染患者,在未采取常规预防性抗结核治疗措施的情况下直接给予司库奇尤单抗治疗进行研究,结果显示这些患者并没有发生结核感染再激活。一项随机、双盲、安慰剂对照的针对中重度斑块型银屑病患者Ⅲ期临床研究,共纳入了132例潜伏结核感染或既往结核感染的患者,其中25例未接受任何抗结核药物治疗,在0,1,2,3,4周及之后每4周给予患者皮下注射司库奇尤单抗300或150mg,直至52周,评估司库奇尤单抗治疗对结核急性发作或潜伏结核感染再激活的影响。结果显示,在应用司库奇尤单抗治疗1年期间,所有患者均未出现结核感染再激活事件。另一项纳入12例潜伏结核感染的银屑病患者研究,未进行常规预防性抗结核治疗,应用司库奇尤单抗治疗52周后发现无一例患者发生结核感染再激活<sup>[14]</sup>。

目前除了在脊柱关节炎、银屑病治疗中进行结核感染临床研究外,也有将司库奇尤单抗用于治疗类风湿关节炎过程中结核感染相关的研究。一项针对肿瘤坏死因子抑制剂疗效不佳的637例活动性类风湿关节炎患者Ⅲ期临床研究,采用双盲、随机、安慰剂对照设计,评估司库奇尤单抗在肿瘤坏死因子抑制剂反应不佳或耐受不良的活动性类风湿关节炎患者中的疗效和安全性,研究分为司库奇尤单抗150mg组、司库奇尤单抗75mg组及安慰剂组。试

验前患者接受至少3个月甲氨蝶呤治疗,并保持至少4周稳定剂量;服用激素或非甾体抗炎药的患者保持至少4周稳定剂量,治疗后发现司库奇尤单抗组有1例(1/392)关节结核感染<sup>[15]</sup>。另一项针对242例活动性类风湿关节炎患者的研究,治疗16~59周后,发现司库奇尤单抗组有1例(1/115)结核感染<sup>[16]</sup>。因为这些患者既往曾应用肿瘤坏死因子抑制剂,故无法证实这2例患者感染结核与司库奇尤单抗有关。

临床医师除了关注司库奇尤单抗能否引发结核风险外,对联合应用抗结核药物是否导致脏器损伤也非常重视。研究表明,司库奇尤单抗与抗结核药物联用,并未增加严重肝脏不良事件。一项纳入105例患者的研究,经过筛选期或随机分组后,同时使用抗结核药物和司库奇尤单抗,患者肝酶异常发生率,且没有一例患者因服用抗结核药物而停用司库奇尤单抗,因此,对于潜伏结核感染患者,进行预防性结核用药的同时应用司库奇尤单抗,安全性良好<sup>[5]</sup>。一项国内首次进行的临床研究,评估合并潜伏性结核感染的斑块状银屑病患者在接受不同抗结核治疗方案治疗并联用司库奇尤单抗治疗的安全性,共纳入42例患者,其中20例为潜伏性结核,3例进行预防性抗结核治疗,17例未进行抗结核治疗,发现司库奇尤单抗对无论是否联合预防性抗结核治疗的患者安全性均良好<sup>[17]</sup>。

司库奇尤单抗临床研究中虽然没有报告对结核的易感性显著增加,但目前有文献建议<sup>[18-19]</sup>,使用司库奇尤单抗治疗前应筛查结核。筛查项目包括体格检查、胸片、结核菌素皮试或IGRA。启动司库奇尤单抗治疗前,建议筛查阳性的患者针对潜伏性结核感染进行全程预防性治疗,预防性治疗完成1个月后,如果患者能继续坚持接受预防性治疗方案且耐受良好,则可启动司库奇尤单抗治疗。有潜伏结核感染的患者在启动司库奇尤单抗治疗前应考虑进行抗结核治疗;活动性结核患者不应给予司库奇尤单抗;对有潜伏性或活动性结核病史且无法确定有足够治疗疗程的患者,在启动司库奇尤单抗治疗前应考虑抗结核治疗。已接受司库奇尤单抗治疗的患者,在治疗期间及治疗后都应当密切监测活动性结核的症状和体征。

#### 4 结语

综上所述,现有证据显示司库奇尤单抗基本不增加患者发生结核分枝杆菌感染或激活休眠期结核

杆菌的风险;与抗结核药物联合应用安全性较高,不增加肝酶异常发生率,患者可以良好耐受,因此,对脊柱关节炎、银屑病等疾病伴有结核感染风险的患者,接受适当抗结核药物治疗后,司库奇尤单抗可能是一种有效并相对安全的治疗选择。但在临床应用中仍需持谨慎态度,重视结核感染再激活的风险。此外,希望将来有更多具有高级别证据的研究结果能帮助临床医师在工作中做出更合理的决策,为患者带来更多的获益且减少感染等并发症风险。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 卢春容,房宏霞,陆普选,等. WHO 2021 年全球结核病报告:全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志,2021,6(4):368-372.
- [2] 黄安芳,罗妍,赵毅,等. 风湿病患者合并潜伏性结核感染的分析[J]. 中华内科杂志,2016,55(4):307-310.
- [3] 游文霞,胡学强. IL-23 和 IL-17 在结核病中的研究进展[J]. 微生物学免疫学进展,2009,37(4):60-61.
- [4] 盛玲玲,金辉,杨再兴,等. IL-17/IL-22 在结核耐热性抗原和磷酸化抗原扩增极化后的表达及意义[J]. 中华全科医学,2021,19(4):636-638,697.
- [5] KAMMULLER M, TSAI TF, GRIFFITHS CE, et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections[J]. *Clin Transl Immunol*,2017,6(8):e152.
- [6] SHEN F, VERMA AH, VOLK A, et al. Combined blockade of TNF- $\alpha$  and IL-17A alleviates progression of collagen-induced arthritis without causing serious infections in mice[J]. *J Immunol*,2019,202(7):2017-2026.
- [7] 白若兰,宝玲,戴熙廷,等. IL-17 与结核病的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(7):793-799.
- [8] MEGNA M, FERRILLO M, RUGGIERO A, et al. QuantiFERON TB-gold conversion rate among psoriasis patients under biologics: a 9-year retrospective study[J]. *Int J Dermatol*,2021,60(3):352-357.
- [9] WU CY, CHIU HY, TSAI TF. The seroconversion rate of QuantiFERON-TB Gold in-tube test in psoriatic patients receiving secukinumab and ixekizumab, the anti-interleukin-17A monoclonal anti-

bodies[J]. *PLoS One*,2019,14(12):e0225112.

- [10] MARZO-ORTEGA H, SIEPER J, KIVITZ A, et al. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two tears: results from a phase III Study[J]. *Arthritis Care Res*,2017,69(7):1020-1029.
- [11] BISSONNETTE R, LUGER T, ThACI D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2018,32(9):1507-1514.
- [12] DEODHAR A, MEASE PJ, MCINNES IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data[J]. *Arthritis Res Ther*,2019,21(1):111.
- [13] ELEWSKI BE, BADDLEY JW, DEODHAR AA, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis[J]. *JAMA Dermatol*,2021,157(1):43-51.
- [14] RIBERO S, LICCIARDELLO M, QUAGLINO P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with plaque psoriasis and latent tuberculosis[J]. *Case Rep Dermatol*,2019,11(Suppl 1):S23-S28.
- [15] TAHIR H, DEODHAR A, GENOVESE M, et al. Secukinumab in active rheumatoid arthritis after anti-TNF $\alpha$  therapy: a randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 study[J]. *Rheumatol Ther*,2017,4(2):475-488.
- [16] DOKOUPILOVA E, AELION J, TAKEUCHI T, et al. Secukinumab after anti-tumour necrosis factor- $\alpha$ therapy: a phase III study in active rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*,2018,47(4):276-281.
- [17] SHU D, ZHANG Z, ZHOU EY, et al. Is chemoprophylaxis necessary for all latent tuberculosis infection patients receiving IL-17 inhibitors? A cohort study[J]. *Dermatol Ther*,2020,33(6):e14512.
- [18] 杨晓姣,周瑾,董艳,等. IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗和依奇珠单抗致不良反应文献分析[J]. 中国新药杂志,2022,31(10):1027-1032.
- [19] BLAIR HA. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis[J]. *Drugs*,2019,79(4):433-443.

编辑:杨青/接受日期:2023-03-01