

TOCILIZUMAB E GRAVE DANNO EPATICO

A cura della Dott.ssa Maria Diana Naturale

TAKE HOME MESSAGES

- *IL-6 è una citochina coinvolta nella regolazione delle risposte immunitarie e delle reazioni infiammatorie ed è espressa nelle malattie autoimmuni;*
- *TCZ può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX;*
- *La sorveglianza post-marketing suggerisce che l'incidenza di eventi avversi durante la terapia con TCZ sembra essere aumentata rispetto ad altri agenti biologici;*
- *Il 27 giugno 2019, l'AIFA, in una nota, informa che nei pazienti trattati con TCZ sono stati osservati episodi di grave danno epatico farmaco-indotto;*
- *Il meccanismo attraverso cui il tocilizumab causa danno epatico non è noto, ma può essere il risultato dell'effetto sul sistema immunitario o sulla via dell'IL-6.*

INTRODUZIONE

Tocilizumab (TCZ) è anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) (1). L'IL-6 è una citochina coinvolta nella regolazione delle risposte immunitarie e delle reazioni infiammatorie ed è espressa nelle malattie autoimmuni infiammatorie rappresentando pertanto un importante target per la cura di patologie quali l'artrite reumatoide, l'artrite idiopatica giovanile e l'artrite psoriasica (2, 3). Il TCZ è stato approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide da moderata a grave in associazione al metotrexato (MTX) in pazienti non responsivi o intolleranti a farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). TCZ in associazione con MTX è indicato per il trattamento:

- dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX
- dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più DMARD o antagonisti del TNF.
- della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX.

- dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici
- della sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (chimeric antigen receptor t cell) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni.

In questi pazienti, TCZ può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. Inoltre, ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con Metotressato (1, 4). La dose standard di TCZ per il trattamento dell'AR è di 8 mg/kg ogni quattro settimane (q4w). Tuttavia, in caso di enorme produzione di IL-6 come nella malattia di Castleman o l'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIG) si richiede la somministrazione ogni due settimane (q2w).

EFFETTI INDESIDERATI NOTI

La sorveglianza post-marketing (PMS) suggerisce che l'incidenza di eventi avversi durante la terapia con TCZ sembra essere aumentata rispetto ad altri agenti biologici (5,6). Gli eventi avversi più comuni riscontrati sono stati infezioni e alterazioni dei parametri di laboratorio tra cui neutropenia, trombocitopenia, iperlidemia e anomalia degli enzimi epatici [alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST)]. La **neutropenia** frequentemente osservata nei pazienti sottoposti a terapia con TCZ può essere associata ad un aumento del rischio di infezioni gravi, sebbene ad oggi non vi sia stata una chiara associazione tra la riduzione dei livelli dei neutrofili e l'insorgenza di infezioni gravi negli studi clinici con TCZ. La neutropenia indotta da TCZ sembra riflettere uno spostamento dei neutrofili nel pool marginato piuttosto che mielosoppressione. Anche la **trombocitopenia** è frequentemente osservata durante la terapia con TCZ, tuttavia non sembra associata a gravi eventi emorragici negli studi clinici. Sono stati osservati aumenti nei parametri lipidici, quali colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi. Gli aumenti delle transaminasi (AST e ALT) indotti dalla TCZ sono frequenti (7). La maggior parte degli aumenti delle transaminasi si verifica durante il primo anno di trattamento e l'incidenza di anomalie degli enzimi epatici è aumentata nei pazienti che hanno ricevuto MTX/DMARD. Nella maggior parte dei casi, il grave aumento dei livelli di transaminasi è tornato normale dopo l'interruzione del trattamento con TCZ. L'espressione abbondante di IL-6R sugli epatociti può riflettere il danno epatico diretto causato da TCZ. Tuttavia, TCZ non ha attività di citotossicità cellulare anticorpo-dipendente, suggerendo che la causa del danno epatico sia legata all'interferenza con il segnale IL-6 piuttosto che con la tossicità diretta (8). La **perforazione gastrointestinale (GI)** è una ADR insolita ma grave nella terapia TCZ. L'incidenza è

significativamente aumentata nella terapia TCZ rispetto a tutti gli altri trattamenti. In particolare, il rischio di perforazione del tratto gastrointestinale inferiore risulta significativamente elevato con la terapia TCZ. I medici devono essere consapevoli del fatto che una perforazione GI inferiore durante il trattamento TCZ potrebbe non presentare sintomi tipici come dolore addominale acuto, ma può presentarsi con sintomi lievi e senza aumento della proteina C-reattiva durante la terapia TCZ. La diverticolite o altre condizioni gastrointestinali e corticosteroidi sono fattori di rischio da tenere in considerazione.

TABELLA 1. PRINCIPALI ADRs DA TCZ

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite
Patologie gastrointestinali		Dolore addominali, ulcerazioni orali, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica
Patologie della cute e sottocute		Rash, prurito e orticaria	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi epatiche	
Patologie vascolari		Iperensione	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Disturbo del metabolismo	Ipercolesterolemia		Ipertrigliceridemia
Patologie dell'occhio		Congiuntivite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea	
Patologie renali			Litiasi renali
Patologie endocrine			Ipotiroidismo

NOTA INFORMATIVA AIFA PER GRAVE DANNO EPATICO

Il 27 giugno 2019, l'AIFA, in una nota, informa che nei pazienti trattati con TCZ sono stati osservati episodi di grave danno epatico farmaco-indotto, tra cui: insufficienza epatica acuta, epatite e ittero che in alcuni casi hanno richiesto un trapianto di fegato. Gli eventi si sono manifestati in un periodo compreso tra 2 settimane e oltre 5 anni dopo l'inizio del trattamento con TCZ, con una latenza media di 98 giorni. Due casi di insufficienza epatica acuta hanno richiesto il trapianto di fegato. Come già detto, il TCZ può causare un innalzamento dei livelli delle transaminasi con una frequenza maggiore quando usato in associazione con farmaci potenzialmente epatotossici (per es. Metotressato). Infatti, già in fase registrativa l'innalzamento del livello delle aminotransferasi si è verificato in un'alta percentuale di pazienti trattati (dal 10% al 40%) (9). Il meccanismo attraverso cui il tocilizumab causa danno epatico non è noto, ma può essere il risultato

dell'effetto sul sistema immunitario o sulla via dell'IL-6 che gioca un ruolo importante nel processo di rigenerazione epatica (9). Nei pazienti in trattamento con TCZ, i livelli di ALT-AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e, successivamente, ogni 12 settimane. È necessario prestare cautela nel momento in cui si valuta l'inizio del trattamento nei pazienti con livelli di ALT o AST > 1,5 volte l'ULN (limite superiore della norma). Ad oggi il trattamento non è raccomandato nei pazienti con i livelli di ALT o AST >5 volte l'ULN. Nel caso in cui vengano identificate anomalie nei livelli degli enzimi epatici, potrebbero rendersi necessarie modifiche della dose di TCZ (riduzione della dose, sospensione o interruzione della terapia). AIFA ha anche informato che questi aggiornamenti non si applicano all'indicazione per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS), e che agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalareuna-sospetta-reazione-avversa> (10).

Sebbene l'efficacia complessiva e i profili di sicurezza di TCZ siano simili a quelli degli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) TCZ mostra alcune differenze, il vantaggio più notevole di TCZ è la sua utilità in monoterapia (11).

BIBLIOGRAFIA

1. Riassunto delle caratteristiche del prodotto https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/roactemra-epar-product-information_it.pdf
2. http://www.farmacovigilanza.unina2.it/index.php?option=com_content&view=article&id=864:nota-informativa-importante-dell-agenzia-italiana-del-farmaco-aifa-in-collaborazione-con-l-agenzia-europea-dei-medicinali-ema-circa-il-rischio-di-grave-danno-epatico-compresa-insufficienza-epatica-acuta-che-ha-richiesto-il-trapianto-a-seguito-dell-utilizz&catid=72&Itemid=485&lang=it
3. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794;
4. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):552–62;
5. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:74;
6. Atsumi T, Ando Y, Matsuda S, Tomizawa S, Tanaka R, Takagi N, et al. Prodromal signs and symptoms of serious infections with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis: text mining of the Japanese postmarketing adverse event-reporting database. *Mod Rheumatol.* 2018;28(3):435–43;
7. Genovese MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, Alten R, Scali JJ, Kelman A, et al. Transaminase levels and hepatic events during tocilizumab treatment: pooled analysis of long-term clinical trial safety data in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(9):1751–61;
8. Streetz KL, Luedde T, Manns MP, Trautwein C. Interleuchina 6 e rigenerazione del fegato. *Intestino.* 2000; 47 (2): 309 – 12;
9. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1253-1262.
10. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_Roactemra_IT_27.06.2019.pdf
11. Atsushi Ogata, Yasuhiro Kato, Shinji Higa & Kazuyuki Yoshizaki (2018): IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review, *Modern Rheumatology*, DOI: 10.1080/14397595.2018.1546357