

TOCILIZUMAB E COVID-19: UNO STUDIO SULLE REAZIONI AVVERSE

A cura della Dott.ssa Valentina Nesci

TAKE HOME MESSAGES

- *Tocilizumab è un anticorpo anti IL-6 utilizzato nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2*
- *Neutropenia, infezioni, epatiti e alterazioni cardiovascolari sono possibili eventi avversi rilevati in corso di terapia con tocilizumab.*

INTRODUZIONE

La malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2 è responsabile dell'attuale crisi pandemica in atto dal 2019 [1], identificata per la prima volta nella città di Wuhan, Cina. La sindrome respiratoria acuta da SARS-CoV-2, ha colpito circa 40.114.293 persone nel mondo, causando 1.114.692 vittime, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) i paesi più colpiti sono stati gli Stati Uniti d'America seguiti dal sud-est asiatico [2]. Nelle forme gravi la malattia colpisce principalmente il tessuto polmonare e la sua funzionalità, sfociando in polmonite e sindrome da distress respiratorio acuto [3]. I meccanismi alla base del danno polmonare acuto sarebbero dovuti ad una tempesta citochinica con aumento dei livelli di interleuchine (IL-2,6,7,10), della proteina macrofagica 1A (MIP-1 α / CCL3), del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), della proteina chemiotattica dei monociti (MCP-1) e della proteina indotta dall'interferone gamma [4,5]. Si è vista, inoltre, un'aumentata espressione dell'IL-6 a livello dei monociti e dei linfociti T CD4+ dei pazienti affetti da SARS-CoV-2, che giocherebbe un ruolo centrale nel mediare l'aumento di citochine infiammatorie, peggiorando la prognosi dei pazienti [5,6]. Proprio per questo, l'IL-6 viene oggi considerata un marker predittivo, ma anche un target della terapia immunologica contro le infezioni da SARS-CoV-2. Il Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato approvato nel 2010 dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'artrite reumatoide e successivamente anche per l'artrite idiopatica giovanile sia sistemica che poliarticolare, l'arterite a cellule giganti e recentemente anche per la gestione della sindrome da rilascio di citochine [7]. Il suo meccanismo di azione è quello di legare i recettori dell'IL-6 sia solubili che di membrana, inibendo le vie di segnalazione infiammatorie associate proprio all'IL-6 [7].

Ad oggi esistono dati contrastanti circa l'utilizzo del tocilizumab per il trattamento dell'infezione da SARS-Cov-2. Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia del tocilizumab nei pazienti affetti dalla forma grave di infezione da COVID-19, con riduzione dei marker infiammatori, riduzione della necessità della ventilazione

meccanica [8-11], tuttavia, pochi sono i dati circa la sicurezza del farmaco in questi pazienti. A tal proposito, sono stati esaminati tutti gli eventi avversi riscontrati durante la terapia in VigiBase® [12].

METODI DELLA RICERCA

Lo studio è stato condotto utilizzando VigiBase®. Nel database sono stati riportati tutti gli eventi avversi dal 2 aprile all'11 agosto 2020 con riferimento al trattamento con tocilizumab nei pazienti affetti da Covid-19. Tutti gli eventi avversi riportati in VigiBase® sono stati codificati secondo la terminologia MedDRA.

RISULTATI

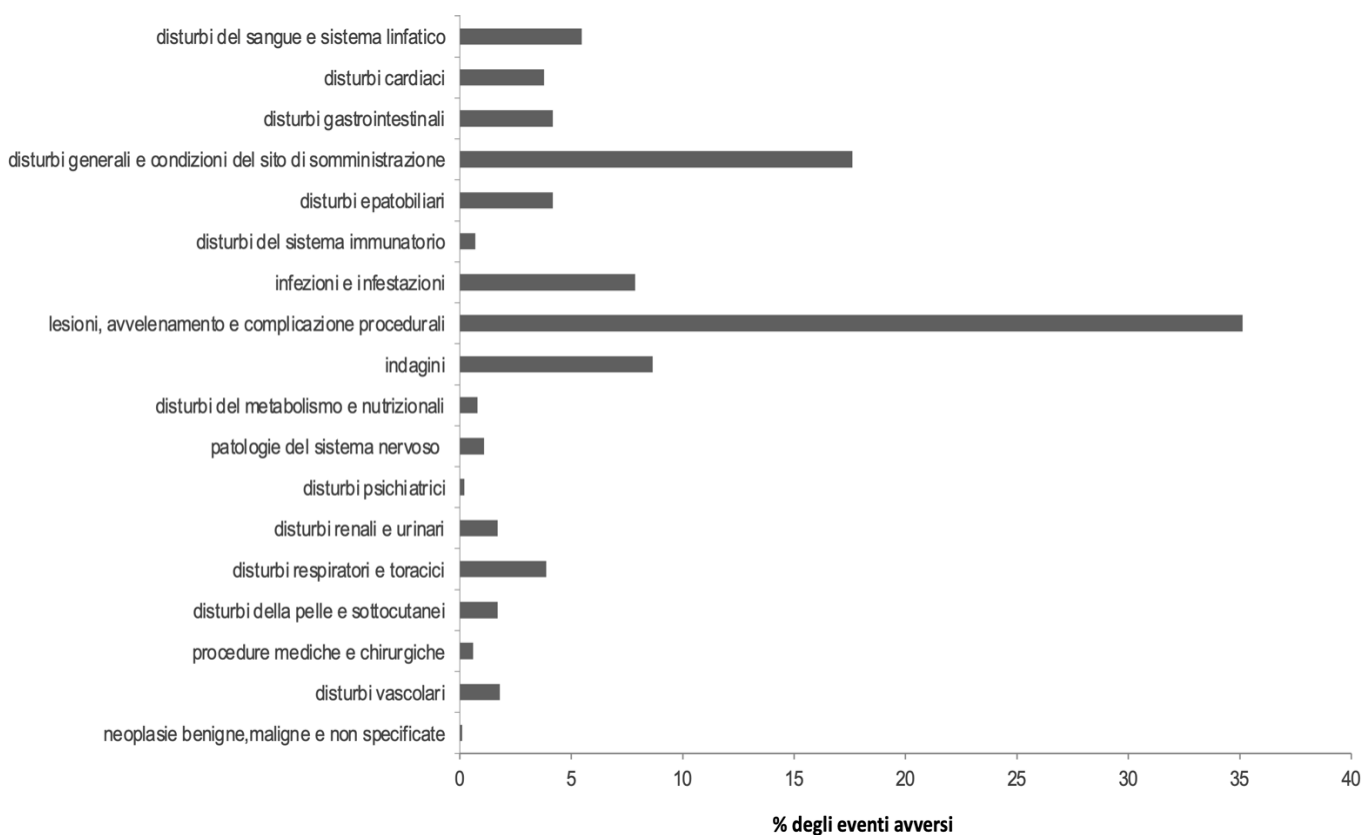
Sono state riportate 1005 reazioni avverse di cui il 46.3% nella fascia di età tra i 18 e i 64 anni e la maggior parte nel sesso maschile. L'80% di queste reazioni avverse è risultato essere grave e il 20% fatale. Il farmaco è stato sospeso nel 17% dei casi. I dati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

TABELLA 1. REAZIONI AVVERSE DA TOCILIZUMAB		
Parametri (N=1005)		Numero di reazioni avverse (%)
<i>Età</i>	< 18 anni	5(0.49)
	18-64 anni	465(46.26)
	≥ 65 anni	320(31.84)
	Non Riportato	215(21.39)
<i>Sesso</i>	Donna	220(21.89)
	Uomo	572(56.91)
	Non Riportato	213(21.19)
<i>Tipo di segnalazione</i>	Da Studio Clinico	122(12.13)
	Spontaneo	872(86.76)
	Altro	11(1.09)
<i>Gravità dell'evento</i>	Grave	803(79.90)
	Non Grave	202(20.09)
<i>Tipo di somministrazione</i>	Intravenosa	642(63.88)
	Sottocutanea	36(3.58)
	Sconosciuta	289(28.75)
	Non Riportato	38(3.78)

In maniera più dettagliata, il maggior numero di reazioni avverse, secondo la terminologia MedDRA, è stato riferito a "traumatismi, intossicazioni e complicanze procedurali" (35%), seguito da "disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione" (17,61%), "indagini" (8,6%) e "infezioni e infestazioni" (7,8%). Per

quanto riguarda il sistema cardio-circolatorio e linfatico, le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state “neutropenia” (1,5%), “stato di ipercoagulabilità/ipofibrinogenemia” (0,80%), “anemia” (0,50%), “arresto cardiaco e aritmia” (0,90% per l’arresto cardiaco), inclusi fibrillazione atriale e flutter. Sono stati segnalati anche “perforazioni intestinali e ulcere” in una minima percentuale di casi (1,2%). Altre reazioni avverse rilevate hanno interessato il “sistema epatobiliare” (4,18%) ed il “sistema immunitario” (0,70%), (grafico 1).

Grafico 1. Eventi avversi del trattamento con Tocilizumab



In conclusione, nonostante Tocilizumab sembri essere un farmaco relativamente sicuro, sono necessari ulteriori studi di follow-up a lungo termine e con un più ampio campione di pazienti e studi randomizzati e controllati in doppio cieco in grado di fornire maggiori informazioni sulla sicurezza del suddetto farmaco.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions> (accesso effettuato il 22/11/2021).
- [2] Cruscotto OMS Coronavirus (COVID-19) | Dashboard OMS Coronavirus (COVID-19) con dati sulla vaccinazione n.d. <https://covid19.who.int/> (accesso effettuato il 22/11/2021).
- [3] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020;20:1..
- [4] Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620.
- [5] Russano M, Citarella F, Napolitano A, Dell'Aquila E, Cortellini A, Pantano F, et al. COVID-19 pneumonia and immune-related pneumonitis: critical issues on differential diagnosis, potential interactions, and management. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:959.
- [6] Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020;7:998.
- [7] FDA. Highlights of prescribing information (accesso effettuato il 12 Novembre 2021)
- [8] Antwi-Amoabeng D, Kanji Z, Ford B, Beutler BD, Riddle MS, Siddiqui F. Clinical Outcomes in COVID-19 Patients Treated with Tocilizumab: An Individual Patient Data Systematic Review. *J Med Virol* 2020;92:2516–22.
- [9] Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, 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;19:102568.
- [10] Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, Luca G De, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2020;76:43.
- [11] Tsai A, Diawara O, Nahass RG, Brunetti L. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. *Sci Rep* 2020;10.
- [12] UMC | VigiBase <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase> (accesso effettuato il 22/11/2021).