

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU CLINIC: EFICIENȚA TRATAMENTULUI
CU TOCILIZUMAB LA PACIENȚII SPITALIZAȚI
CU FORME SEVERE DE BOALĂ COVID-19.**



Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu clinic: Eficiența tratamentului cu tocilizumab la pacienții spitalizați cu forme severe de boală COVID-19.

Un studiu clinic publicat în revista THE LANCET a fost întreprins în Marea Britanie pe un număr mare de participanți (RECOVERY) și a încercat să evalueze efectele medicamentului tocilizumab, administrat pacienților adulți spitalizați cu hipoxie și inflamație sistemică.¹ Încă de la începutul pandemiei medicii la nivel global au încercat să găsească tratamente eficiente pentru reducerea simptomelor și a mortalității legate cu boala COVID-19.

Introducere

Majoritatea infectărilor cu virusul SARS-CoV-2 sunt asimptomatice sau se prezintă sub forma unei boli de formă ușoară.² Însă, o proporție substanțială de persoane contaminate dezvoltă o boală respiratorie care necesită îngrijire medicală spitalicească și poate progresa spre stări critice cu insuficiență respiratorie hipoxică ce necesită suport ventilator îndelungat. Printre pacienții COVID-19, admiși în spitalele din Marea Britanie în primăvara anului 2020, rata de cazuri fatale a fost de peste 26%, decesele ajungând până la 37% printre pacienții care au avut nevoie de ventilație mecanică invazivă.³

Insuficiența respiratorie hipoxică la pacienții cu boala COVID-19 este asociată cu inflamație la nivel sistemic, inclusiv prin eliberarea de citokine pro-inflamatorii precum interleukina (IL)-1, IL-6, factorul de necroză tumorală alfa și concentrații ridicate de D-dimeri, feritină și proteina C reactivă (CRP).^{4 5} Răspunsul imun al gazdei pare să se implice cu rol important în evoluția procesului inflamator acut din plămâni, cu leziuni alveolare difuze, cu infiltrații de celule mieloide și cu tromboză microvasculară.⁶ Efectele benefice ale dexametazonei și altor corticosteroizi la pacienții cu boală COVID-19 și leziuni pulmonare hipoxice sugerează că niște agenți imunomodulatori ar putea oferi îmbunătățiri suplimentare ale rezultatelor clinice.^{7 8}

Tocilizumab este un anticorp monoclonal recombinant umanizat al receptorului anti-IL-6 care inhibă legarea IL-6 atât la membrană, cât și la receptorii solubili ai IL-6, blocând astfel semnalizarea IL-6 și atenuând inflamația. Tocilizumab este autorizat în Marea Britanie ca tratament intravenos pentru pacienții cu artrită reumatoidă și pentru persoanele cu sindrom sever de eliberare a citokinelor indusă prin receptorul antigenic chimeric al limfocitelor T. Mai multe studii randomizate asupra utilizării tocilizumab la pacienții cu COVID-19 au relevat până la moment rezultate divergente pentru rata de mortalitate la 28 zile: 7 studii mici au raportat că nu există nici un beneficiu, iar un studiu

¹ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00676-0/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00676-0/fulltext#%20)

² Verity R Okell LC Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 669-677

³ Docherty AB Harrison EM Green CA et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369:m1985

⁴ Chen N Zhou M Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-513

⁵ Del Valle DM Kim-Schulze S Huang HH et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020; 26: 1636-1643

⁶ Dorward DA Russell CD Um IH et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 192-201

⁷ RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 693-704

⁸ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: meta-analysis A. *JAMA.* 2020; 324: 1330-1341

REMAP-CAP a raportat beneficii la pacienții care necesită suport pentru afectări organice multiple.^{9 10 11 12 13 14 15 16}

Concluzie

Rezultatele amplului studiu randomizat RECOVERY au relevat faptul că tocilizumab este un tratament eficient pentru pacienții spitalizați cu COVID-19 care suferă de hipoxie și prezintă semne clare de inflamație (proteina C reactivă $CRP \geq 75 \text{ mg/L}$). Tratamentul cu tocilizumab a îmbunătățit rata de supraviețuire și a redus termenele de spitalizare cu aproximativ 28 zile, în plus, tratamentul a diminuat șansa de progresiune a bolii care ar necesita ventilație mecanică invazivă. Aceste beneficii au fost valabile pentru toate grupurile de pacienți studiate, inclusiv grupurile care au necesitat respirație asistată invaziv, ventilație non-invazivă și pentru pacienții care aveau nevoie doar de oxigen. Beneficiile tratamentului cu tocilizumab au fost clar evidente la pacienții cărora li s-a administrat în același timp și un corticosteroid sistemic, acest tratament fiind deja o îngrijire standard pentru pacienții COVID-19 care necesită oxigen.^{17 18}

Proteina C reactivă (PCR) a fost aleasă în studiu ca biomarker pentru inflamație, deoarece este un indicator utilizat la scară largă, este accesibilă la nivel global, este corelată cu nivelele de IL-6 în serum. Studiile clinice preliminare privind boala COVID-19 au raportat clara asociere între PCR, severitatea și prognoza bolii: o concentrație de peste 50 mg/L anunță o formă severă de boală, iar concentrația de cca 75 mg/L reprezintă factorul principal de diferențiere a cazurilor fatale de cele non-fatale.^{19 20 21 22 23 24} Nu se cunoaște dacă în cazul pacienților hipoxici cu o concentrație a proteinei C reactive sub valoarea de 75 mg/L s-ar putea atinge beneficii de pe urma tratamentului cu tocilizumab.

Studiile precedente au furnizat unele dovezi cu referire la capacitatea tratamentului cu tocilizumab de a reduce durata de spitalizare sau de a tempera progresiunea maladiei

⁹ Veiga VC Prats JAGG Farias DLC et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021; 372: n84

¹⁰ Rosas I Bräu N Waters M et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020; (published online August 27.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

¹¹ Hermine O Mariette X Tharaux PL et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with covid-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 32-40

¹² Salvarani C Dolci G Massari M et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with covid-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 24-31

¹³ Stone JH Frigault MJ Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2333-2344

¹⁴ Salama C Han J Yau L et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384: 20-30

¹⁵ Soin AS Kumar K Choudhary NS et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; (published online March 4.) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00081-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00081-3)

¹⁶ Gordon AC Mouncey PR Al-Beidh F et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19—preliminary report. *medRxiv*. 2021; (published online Jan 7.) (preprint). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v1>

¹⁷ RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704

¹⁸ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: meta-analysis A. *JAMA*. 2020; 324: 1330-1341

¹⁹ Escadafal C Incardona S Fernandez-Carballo BL Dittrich S The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings. *BMJ Glob Health*. 2020; 5e002396

²⁰ Oberhoffer M Karzai W Meier-Hellmann A Bögel D Fassbinder J Reinhart K Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1999; 27: 1814-1818

²¹ Guan WJ Ni ZY Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708-1720

²² Qin C Zhou L Hu Z et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 762-768

²³ Wang L He W Yu X et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020; 80: 639-645

²⁴ Ruan Q Yang K Wang W Jiang L Song J Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 846-848

spre o formă care să necesite respirație asistată sau cu evoluție letală.^{25 26} Au fost deja raportate 8 studii randomizate privind tratamentul cu tocilizumab indicat în boala COVID-19, inclusiv 7 studii mai mici (cu mai puțin de 100 morți în fiecare din acestea) și un studiu ceva mai amplu - REMAP-CAP, care a încadrat pacienți în stare critică cu boală COVID-19, peste 99% dintre aceștia necesitând ventilație artificială non-invazivă și ventilație mecanică invazivă.^{27 28 29 30 31 32 33 34} Analizate per ansamblu, aceste studii nu au relevat vre-un beneficiu semnificativ de reducere a mortalității. Studiul RECOVERY, însă, a încorporat un volum de informații de aproximativ 4 ori mai mare decât toate aceste studii împreună, de aceea pentru ansamblul celor 9 studii (inclusiv RECOVERY) tratamentul cu tocilizumab a însemnat o reducere semnificativă a proporției de mortalitate la 28 zile - cu 14%. Aceste rezultate sugerează faptul că în cazul pacienților COVID-19 cu stare de hipoxie și cu semne de inflamație sistemică, tratamentul ce combină un corticosteroid sistemic și preparatul tocilizumab ar putea reduce cu aproximativ o treime mortalitatea pacienților care primesc doar oxigen și ar scădea la jumătate mortalitatea pacienților aflați la ventilație mecanică invazivă.³⁵

Rezultatele studiului RECOVERY au constatat și faptul că beneficiile tratamentului cu tocilizumab se extind asupra unui grup larg de pacienți care primesc oxigen, inclusiv cei care necesită sau nu alte forme de suport respirator, printre aceste beneficii fiind și reducerea nevoii de ventilare mecanică invazivă precum și a terapiei de substituție renală. Dat fiind faptul că infecțiile bacteriene pasibile de complicații nu sunt frecvente în perioada de spitalizare timpurie pentru boala COVID-19, riscurile legate de utilizarea tocilizumab ar fi scăzute în cazul unei administrări timpurii.³⁶ Potrivit informațiilor din baza de date ISARIC4C (Consortiu de doctori și oameni de știință din Marea Britanie)³⁷, aproximativ 49% din pacienții COVID-19 spitalizați în Marea Britanie se conformă criteriilor de includere și deci pentru aceștia se pot reuși beneficii clare de pe urma tratamentului cu tocilizumab.

²⁵ Rosas I Bräu N Waters M et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020; (published online August 27.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

²⁶ Salama C Han J Yau L et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384: 20-30

²⁷ Veiga VC Prats JAGG Farias DLC et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021; 372: n84

²⁸ Rosas I Bräu N Waters M et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020; (published online August 27.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>

²⁹ Hermine O Mariette X Tharaux PL et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with covid-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 32-40

³⁰ Salvarani C Dolci G Massari M et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with covid-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021; 181: 24-31

³¹ Stone JH Frigault MJ Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2333-2344

³² Salama C Han J Yau L et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384: 20-30

³³ Soin AS Kumar K Choudhary NS et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; (published online March 4.) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00081-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00081-3)

³⁴ Gordon AC Mouncey PR Al-Beidh F et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19—preliminary report. *medRxiv*. 2021; (published online Jan 7.) (preprint). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v1>

³⁵ RECOVERY Collaborative Group Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384: 693-704

³⁶ Baskaran V Lawrence H Lansbury L et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *medRxiv*. 2020; (published online Oct 27.) (preprint). <https://doi.org/10.1101/2020.10.27.20219097>

³⁷ <https://isaric4c.net/>

La moment este disponibil și un alt antagonist IL-6 - Sarilumab - nu există însă și dovezi concludente pentru eficiența acestuia^{38 39 40}, iar rezultatele celui mai mare studiu⁴¹ privind utilizarea acestui tratament încă nu au fost publicate.

În concluzie, la pacienții spitalizați cu forme severe de boală COVID-19 tratamentul cu tocilizumab reduce rata de mortalitate, crește șansele de externare mai timpurie din spital și reduce nevoia de ventilație mecanică invazivă. Aceste beneficii sunt adiționale la beneficiile deja raportate pentru dexametazonă. Rezultatele prezentate invocă completarea ghidurilor clinice în curs de implementare și necesitatea unor eforturi pentru a crește disponibilitatea și accesibilitatea preparatului tocilizumab la nivel global.^{42 43}

³⁸ Gordon AC Mouncey PR Al-Beidh F et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19—preliminary report. *medRxiv*. 2021; (published online Jan 7.) (preprint). <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v1>

³⁹ Lescure FX Honda H Fowler RA et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021; (published online March 4.) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00099-0)

⁴⁰ Murthy S Lee TC IL-6 blockade for COVID-19: a global scientific call to arms. *Lancet Respir Med*. 2021; (published online March 4.) [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00127-2)

⁴¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>

⁴² Department of Health and Social Care Interleukin-6 inhibitors (tocilizumab or sarilumab) for hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (adults). <https://www.cas.mhra.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=103144> Date: 2021 Date accessed: March 3, 2021

⁴³ National Institutes of Health The COVID-19 treatment guidelines panel's statement on the use of tocilizumab for the treatment of COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/> Date: 2021 Date accessed: March 12, 2021

