

Terapia con tocilizumab in corso di COVID-19: l'esperienza di Brescia

Emanuele Focà

Università degli Studi di Brescia

ASST Spedali Civili di Brescia

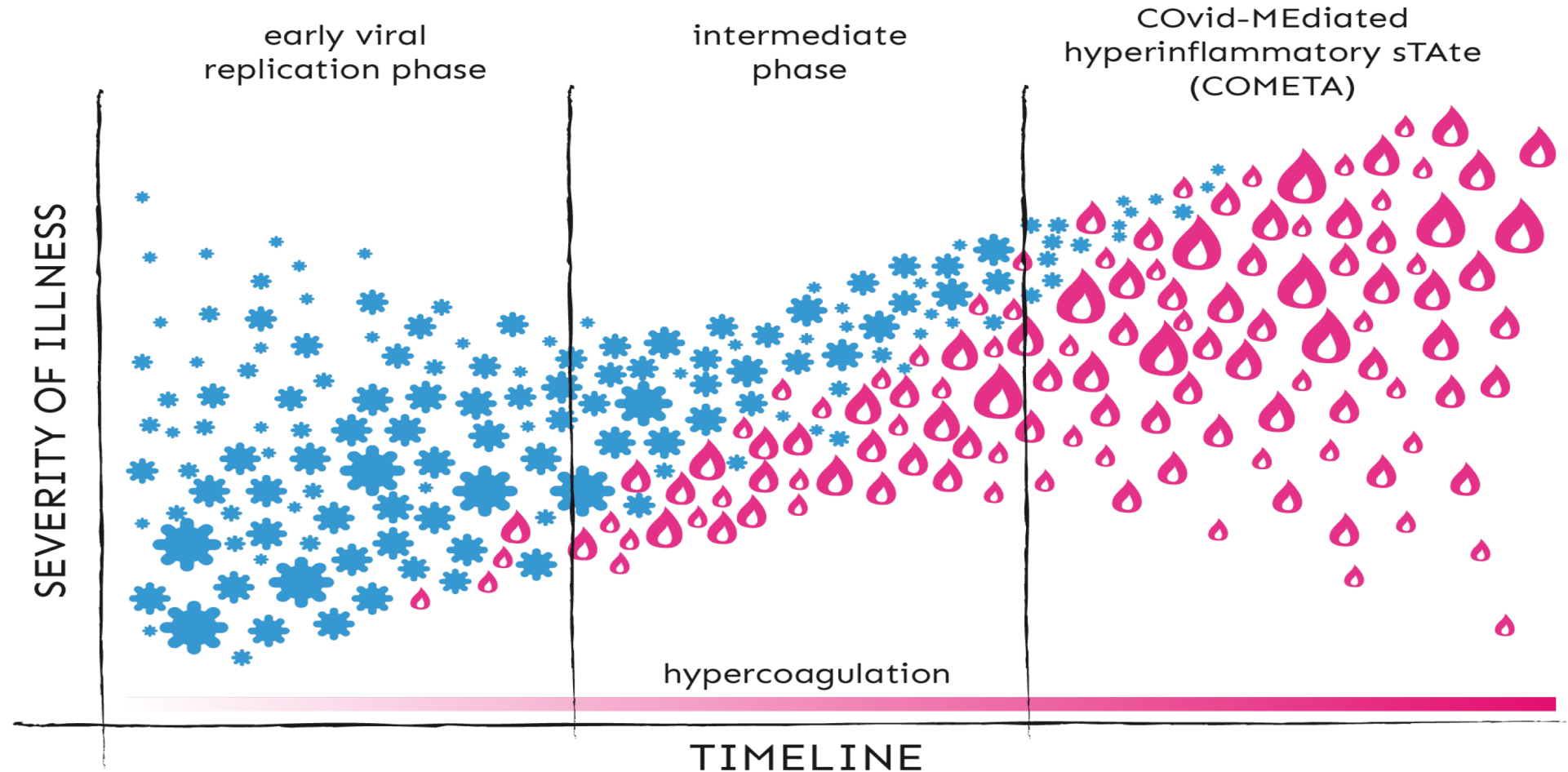


WHO Collaborating Centre for
TB/HIV collaborative activities
and for TB elimination

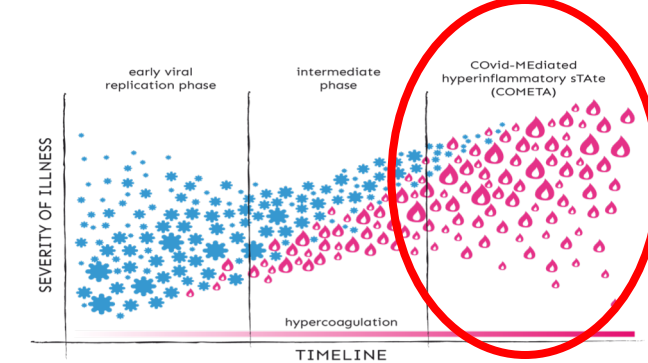
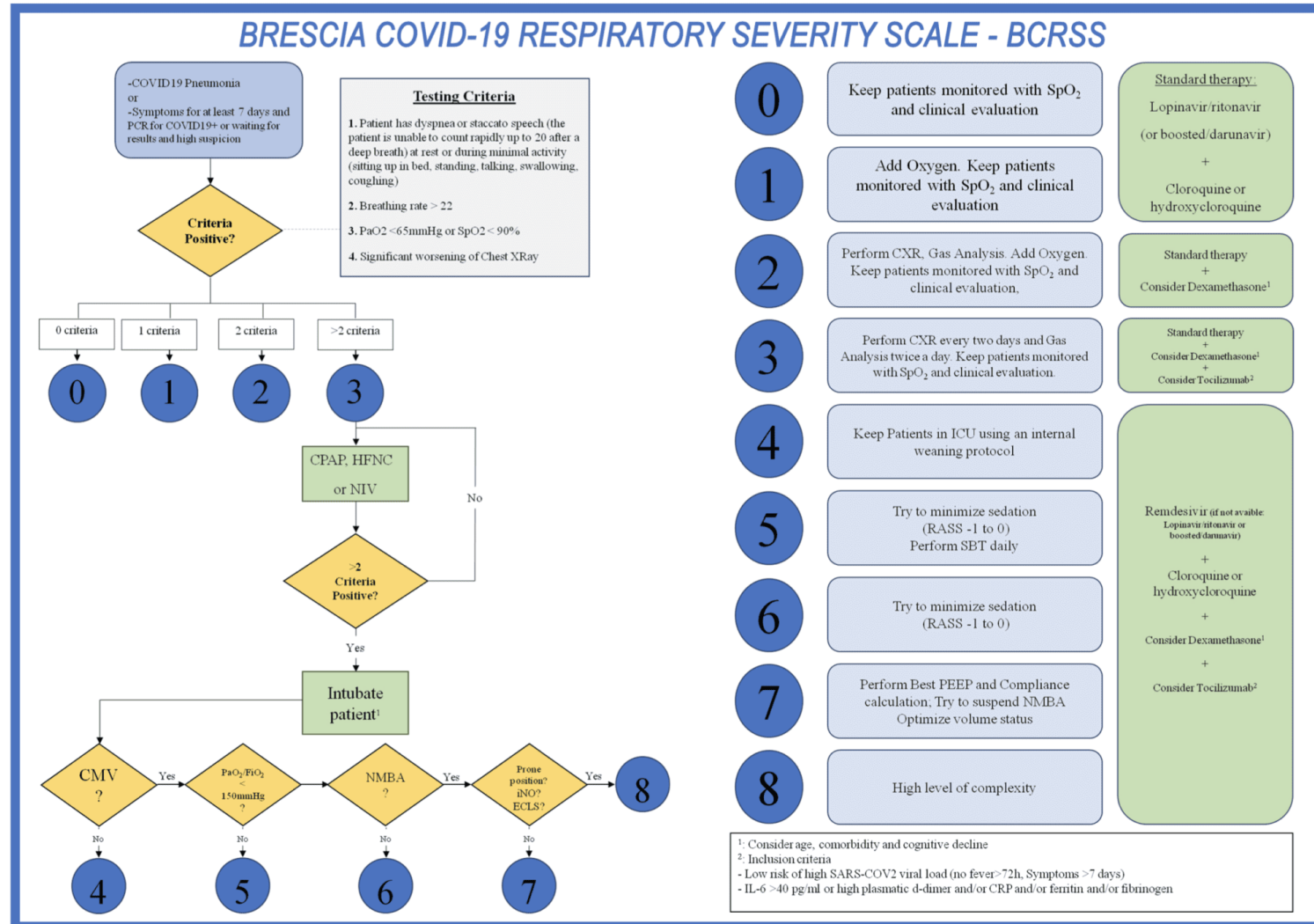
VIRTUAL
EDITION

maio 2021

COVID-19: una malattia «trifasica»



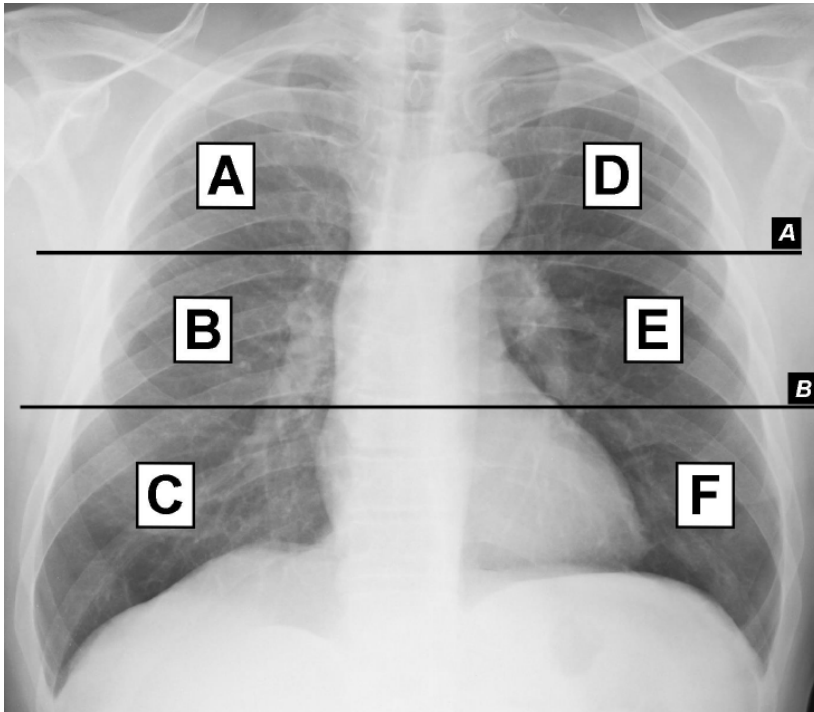
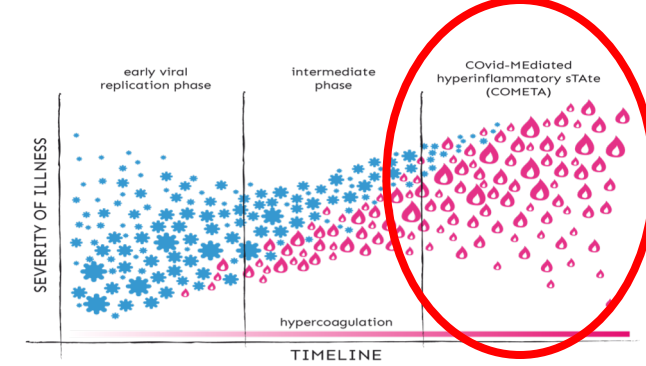
Scale di valutazione: score clinico



BCRSS è un sistema per la gestione clinica dei pazienti COVID-19, stratificati a seconda della gravità clinica e l'evoluzione degli scambi respiratori

Scale di valutazione: score radiologico

Brixia score è uno score radiologico basato sulla radiografia del torace che permette di quantificare la compromissione polmonare

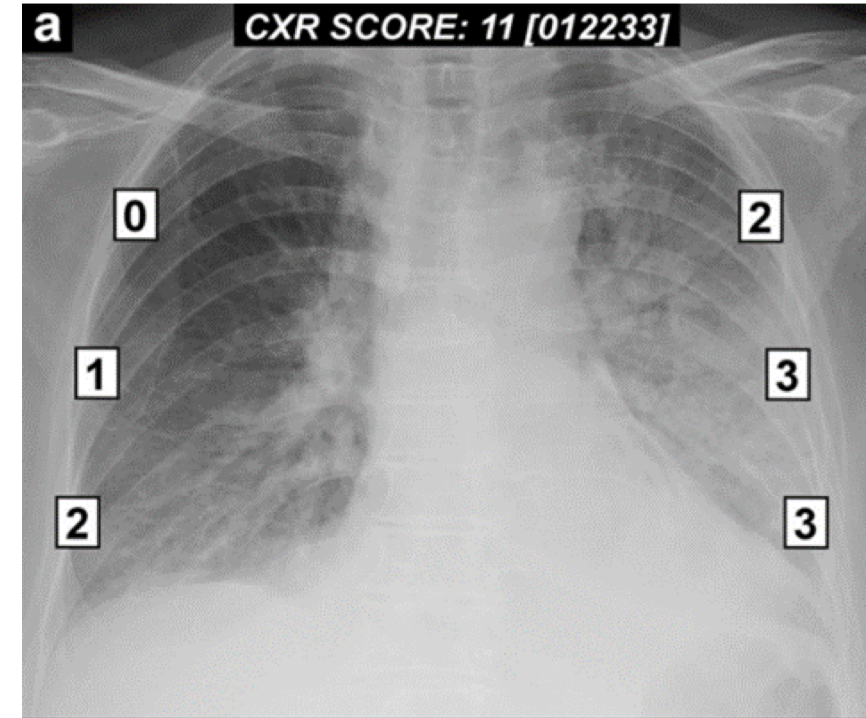


Dividere i polmoni in 6 zone (A-F)

Zone superiori: dagli apici polmonari al profilo dell'arco aortico/discendente prossimale (*LINEA A*)

Zone intermedie: strutture ilari - dalla *LINEA A* al margine inferiore della vena polmonare inferiore dx (*LINEA B*)

Zone inferiori: dalla *LINEA B* al diaframma



Alterazioni polmonari

Nessuna alterazione: punteggio 0

Infiltrati interstiziali : punteggio 1

Infiltrati interstizio-alveolari (dominanza interstiziale): punteggio 2

Infiltrati interstizio-alveolari (dominanza alveolare): punteggio 3

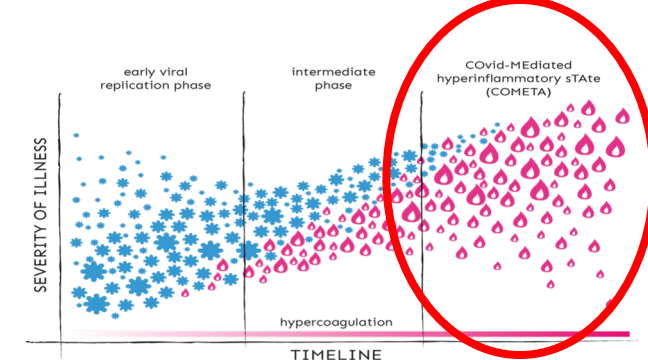
Trattamento farmacologico

Le Infezioni in Medicina, n. 2, 143-152, 2020

REVIEWS

Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020

Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases



Protocollo standard 13 marzo 2020

- Antivirali (lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)
- Cloroquina 500 mg BID o idrossicloroquina 200 mg BID

Se peggioramento clinico:

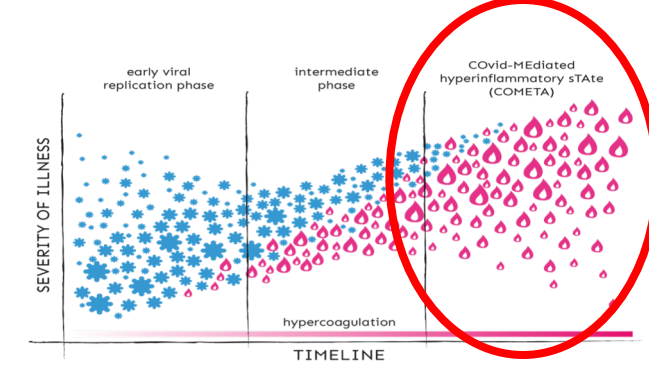
- Remdesivir 100 mg/die
- Desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni

Trattamento dell'iper-infiammazione

Tocilizumab 8 mg/kg (max 800 mg) in **due infusioni endovenose** a distanza di 12 ore

In base a risposta clinica, **possibile terza infusione** a 24 ore di distanza

Protocollo di trattamento con TCZ



Criteri di inclusione

- Termine della fase iniziale di elevata carica virale di COVID-19 (es. apiretico da >72h e/o trascorsi almeno 7 giorni dall'esordio dei sintomi)
- Peggioramento degli scambi respiratori tali da richiedere supporto non invasivo o invasivo alla ventilazione (BCRSS score ≥ 3)
- **Mancata risposta alla sola terapia steroidea**
- Elevati livelli di IL-6 (>40 pg/ml); in alternativa elevati livelli di d-dimero e/o PCR e/o ferritina e/o fibrinogeno in aumento progressivo

Criteri di esclusione

- Età. <18 anni
- AST/ALT hanno valori superiori a 5 volte i livelli di normalità.
- Valore di neutrofili inferiore a 500 cell/mmc.
- Valore di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc.
- Documentata sepsi da altri patogeni che non siano COVID-19.
- Presenza di comorbidità. correlate, secondo giudizio clinico, ad un outcome sfavorevole
- Diverticolite complicata o perforazione intestinale
- Infezione cutanea in atto (es. dermoipodermite non controllata da terapia antibiotica)
- Terapia immunosoppressiva anti-rigetto

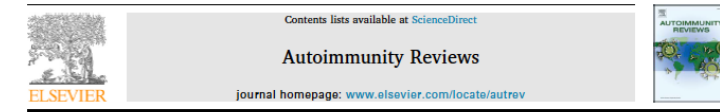
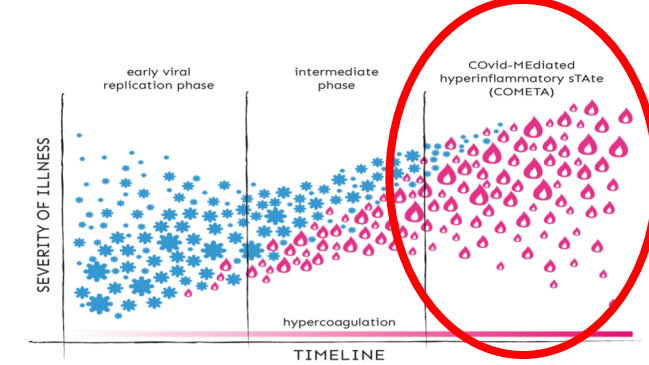
Obiettivi dello studio

- **Valutazione dell'efficacia del trattamento con TCZ in corsi di sindrome iperinflammatorias SARS-CoV-2 correlata (9-20 marzo 2020):**

Cit. Toniati P, Piva S, Cattalini M, [...]Focà E, Andreoli L, Latronico N. Autoimmun Rev. 2020 Jul;19(7):102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568. Epub 2020 May 3.

- **Valutazione della sicurezza dell'utilizzo di TCZ (9 marzo – 30 aprile 2020):**

tramite l'analisi degli eventi avversi derivati da segnalazioni di farmacovigilanza alla U.O. Farmacia Aziendale e attraverso la documentazione clinica

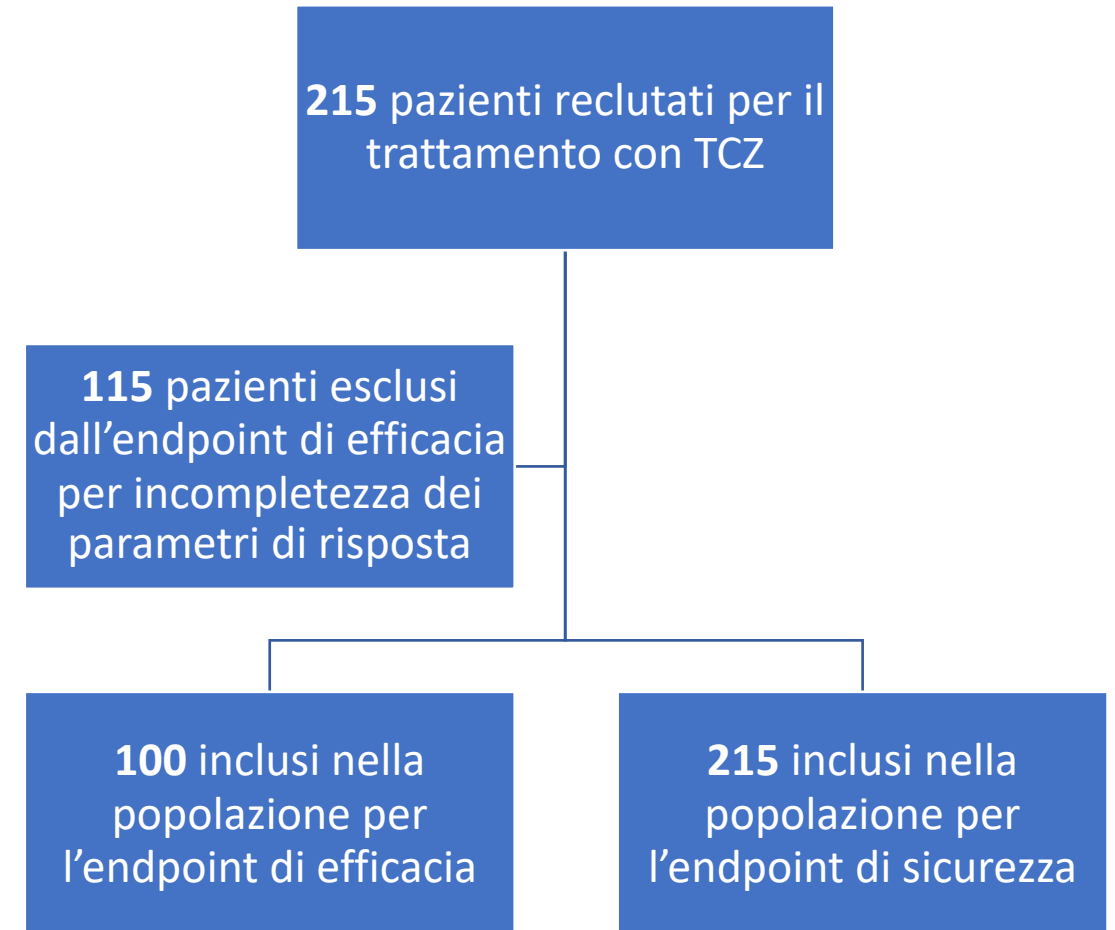
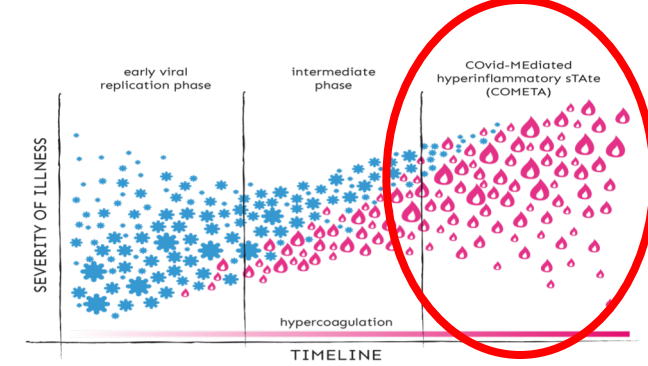


Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy

Paola Toniati^{a,1}, Simone Piva^{b,c,1}, Marco Cattalini^{d,e,1}, Emirena Garrafa^{f,g,1}, Francesca Regola^{a,e}, Francesco Castelli^{h,i}, Franco Franceschini^{a,e}, Paolo Airò^g, Chiara Bazzani^g, Eva-Andrea Beindorf^g, Marialma Berlendis^g, Michela Bezzi^g, Nicola Bossini^g, Maurizio Castellano^{e,m}, Sergio Cattaneoⁿ, Ilaria Cavazzana^g, Giovanni-Battista Contessi^g, Massimo Crippa^g, Andrea Delbarba^m, Elena De Peri^g, Angela Faletti^g, Matteo Filippini^g, Matteo Filippini^g, Micol Frassi^g, Mario Gaggiotti^g, Roberto Gorla^g, Michael Lanspa^g, Silvia Lorenzotti^g, Rosa Marino^g, Roberto Maroldi^g, Marco Metra^g, Alberto Matteelli^g, Denise Modina^g, Giovanni Moioli^g, Giovanni Montani^g, Maria-Lorenza Muesan^g, Silvia Odolini^g, Elena Peli^g, Silvia Pesenti^g, Maria-Chiara Pezzoli^g, Ilenia Pirola^m, Alessandro Pozzi^g, Alessandro Proto^g, Francesco-Antonio Rasulo^{b,c}, Giulia Renisi^g, Chiara Ricci^g, Damiano Rizzoni^g, Giuseppe Romanelli^g, Mara Rossi^g, Massimo Salvetti^g, Francesco Scolarici^g, Liana Signorini^g, Marco Taglietti^g, Gabriele Tomasoni^g, Lina-Rachele Tomasoni^g, Fabio Turla^g, Alberto Valsecchi^g, Davide Zani^g, Francesco Zuccalà^g, Fiammetta Zunica^g, Emanuele Focà^{a,b,1}, Laura Andreoli^{a,b,1}, Nicola Latronico^{b,c,1}

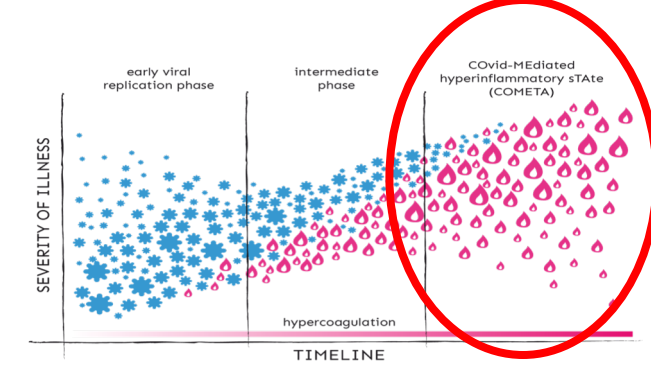
Disegno dello studio

- Studio osservazionale retrospettivo su 215 pazienti con polmonite grave da SARS-CoV-2 trattati con TCZ tra il 9 marzo e il 30 aprile 2020
- Lo studio è stato sottoposto ad approvazione del Comitato Etico della provincia di Brescia

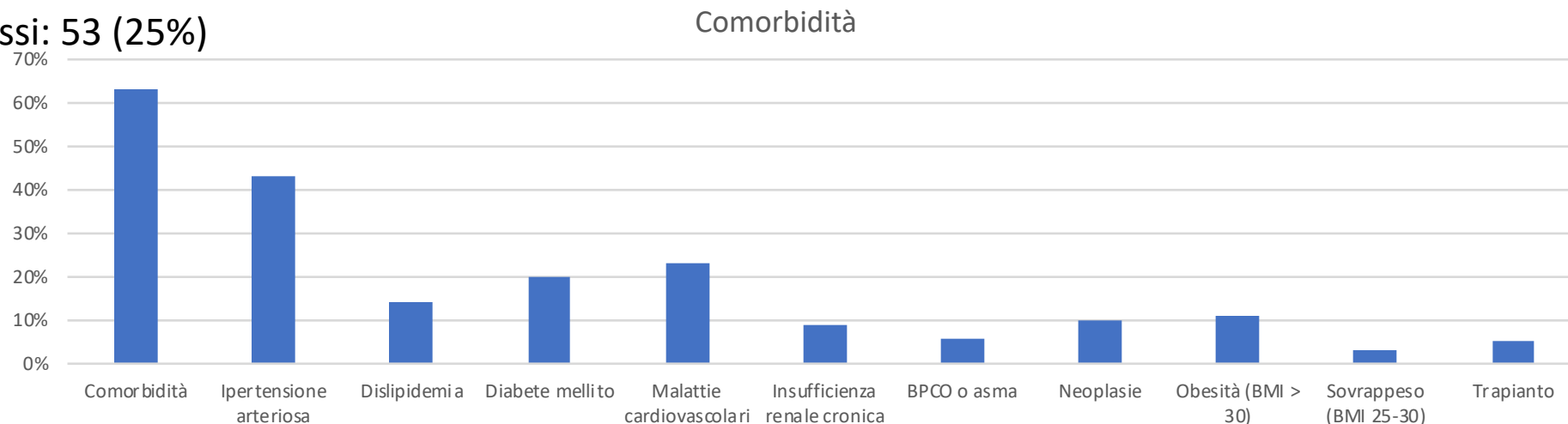


Caratteristiche del campione (n=215)

- Età mediana 63 anni [IQR 57-71], M/F: 169/46
- Febbre (85%), dispnea (73%), tosse (55%) e sintomi gastrointestinali (9%)
- Linfopenia e aumentato NLR; rialzo di markers infiammatori compatibili con il quadro di sindrome iperinflammatoria
- 67 pazienti (31%) con ventilazione meccanica invasiva, 134 (62%) con ossigenoterapia ad alti flussi o NIV



- Decessi: 53 (25%)



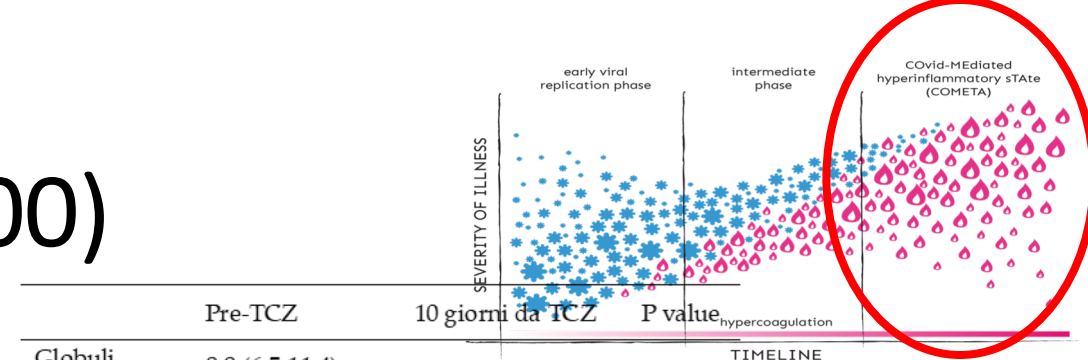
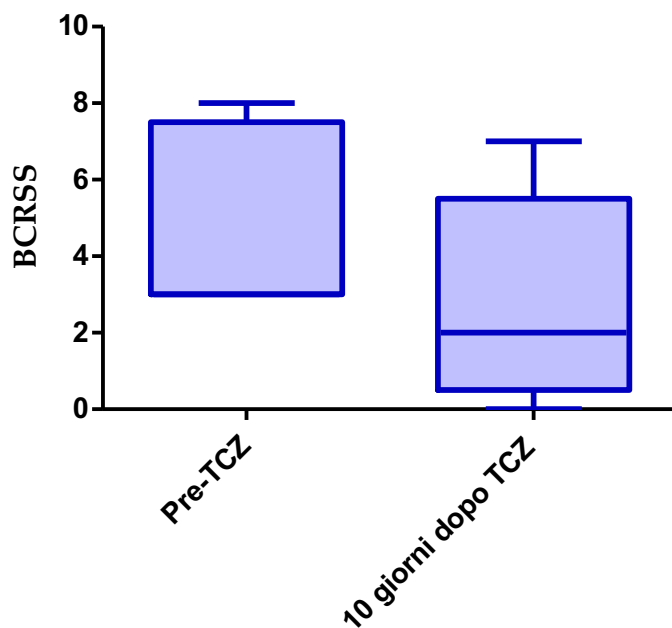
Valutazione di efficacia (n= 100)

TCZ somministrato a 43 pazienti in TI e 57 pazienti in reparto medico

A 10 giorni dalla somministrazione di TCZ

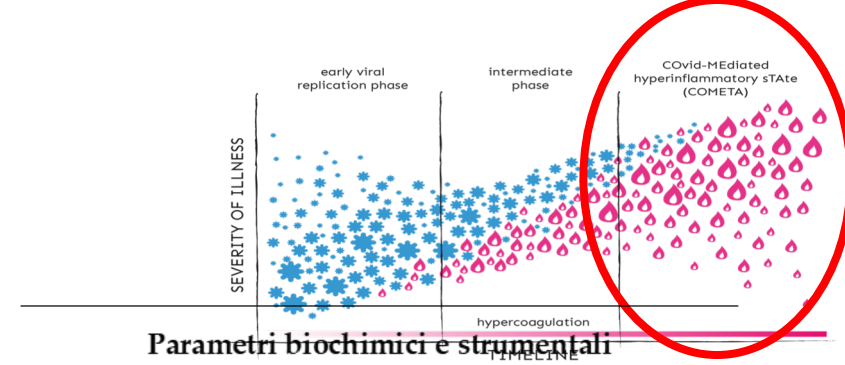
77 migliorati (15 dimessi), 23 peggiorati (20 decessi)

Miglioramento radiologico con riduzione di BCRSS



	Pre-TCZ	10 giorni da TCZ	P value
Globuli Bianchi [x10 ³ /μL]	8.8 (6.5-11.4)	11.3 (8.0-15.3)	<0.001
Emoglobina [g/dL]	12.4 (11.1-13.6)	12.6 (11.3-13.8)	0.181
Piastrine [x10 ³ /μL]	220 (174-294)	205 (142-289)	0.089
Neutrofili [x10 ³ /μL]	6.7 (4.9-9.7)	8.9 (5.8-11.8)	0.003
Linfociti [x10 ³ /μL]	0.62 (0.41-0.84)	0.79 (0.61-1.16)	<0.001
PCR [mg/L]	113 (45-169)	2 (1-5)	<0.001
AST [U/L]	47 (35-72)	43 (30-69)	0.664
ALT [U/L]	43 (28-61)	75 (44-129)	<0.001
LDH [U/L]	428 (293-537)	390 (319-531)	0.192
Fibrinogeno [mg/dL]	520 (436-714)	217 (150-285)	<0.001
D-Dimero [ng/mL]	979 (456-3640)	2331 (887-3801)	0.002
Ferritina [μg/L]	1689 (981-3533)	1352 (806-2422)	0.137
Interleuchina 6 [ng/L]	41 (10-102)	1812 (375-2600)	<0.001
Brixia Score	12 (10-14)	9 (6-12)	< 0.0001

Valutazione di efficacia (2)

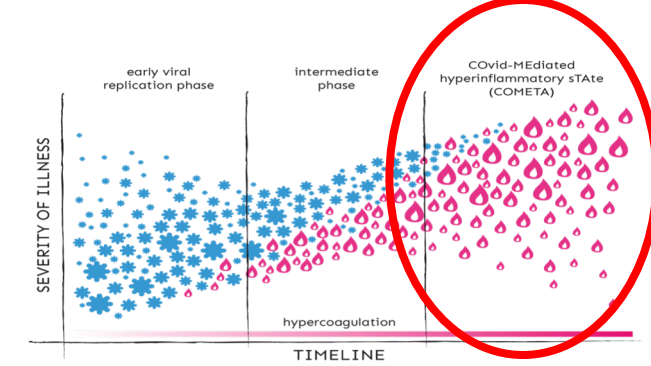


- **Dei 57 pazienti in reparto medico,**
 - 37 (65%) sono migliorati ed hanno sospeso la NIV (BCRSS: 1 [IQR 0–2]),
 - 7 (12%) sono rimasti stabili in NIV
 - 13 (23%) sono peggiorati (10 decessi, 3 trasferiti in TI).

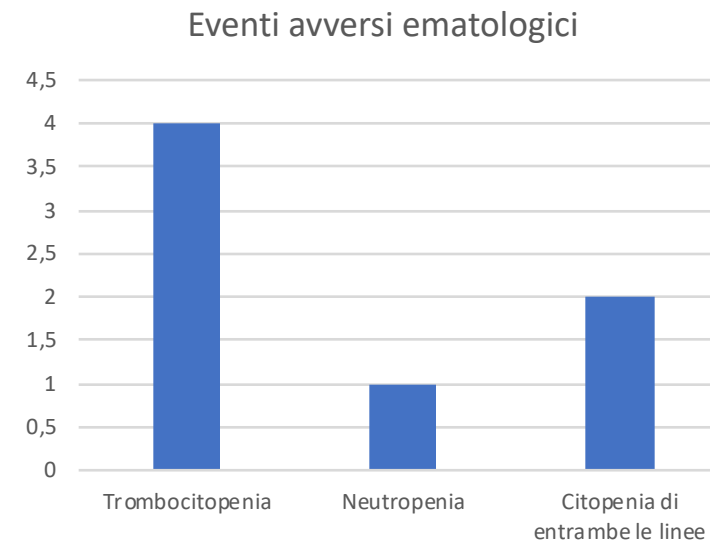
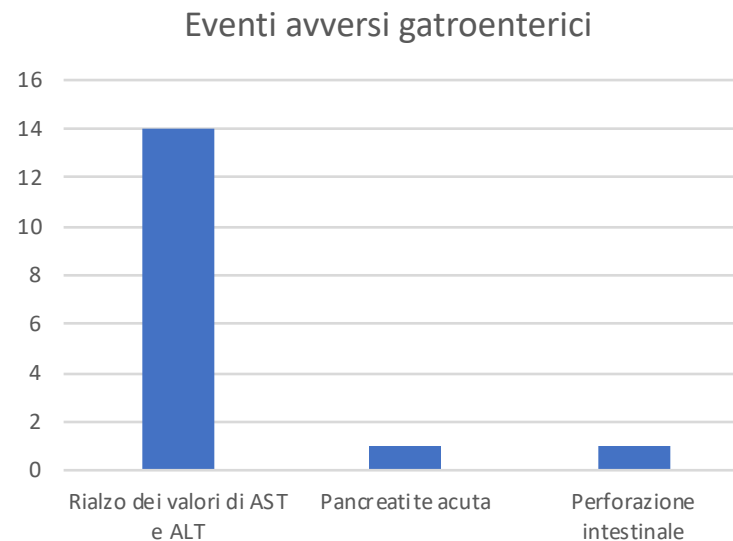
- **Dei 43 pazienti in TI,**
 - 32 (74%) sono migliorati (17 hanno sospeso la ventilazione meccanica e sono stati trasferiti in reparto medico)
 - 1 (2%) è rimasto stabile (BCRSS: 5)
 - 10 (24%) sono deceduti (BCRSS $\geq$ 7 before TCZ).

	Migliorati, stabili	Peggiorati	P value
Globuli Bianchi [x10 ³ /μL]	7.9 (6.0-10.8)	9.7 (7.4-15.4)	0.028
Emoglobina [g/dL]	12.3 (11.1-13.3)	12.4 (11.4-14.7)	0.413
Piastrine [x10 ³ /μL]	224 (181-296)	214 (141-266)	0.119
→ Neutrofili [x10 ³ /μL]	6.1 (4.4-9.0)	9.5 (6.4-14.3)	0.005
→ Linfociti [x10 ³ /μL]	0.69 (0.43-0.86)	0.43 (0.32-0.72)	0.016
PCR [mg/L]	113 (43-170)	118 (71-164)	0.675
AST [U/L]	46 (33-64)	52 (41-80)	0.128
ALT [U/L]	39 (27-54)	59 (31-78)	0.083
→ LDH [U/L]	418 (288-481)	544 (365-749)	0.046
Fibrinogeno [mg/dL]	520 (473-713)	530 (350-765)	0.607
→ D-Dimero [ng/mL]	746 (443-3444)	2407 (760-5250)	0.048
Ferritina [μg/L]	1568 (946-2664)	3283 (988-4247)	0.202
Interleuchina 6 [ng/L]	16 (9-94)	56 (25-157)	0.076

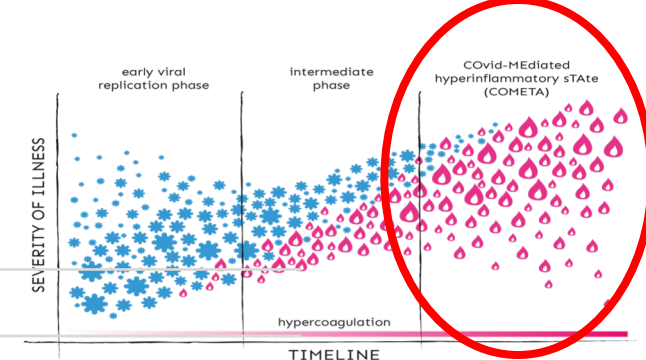
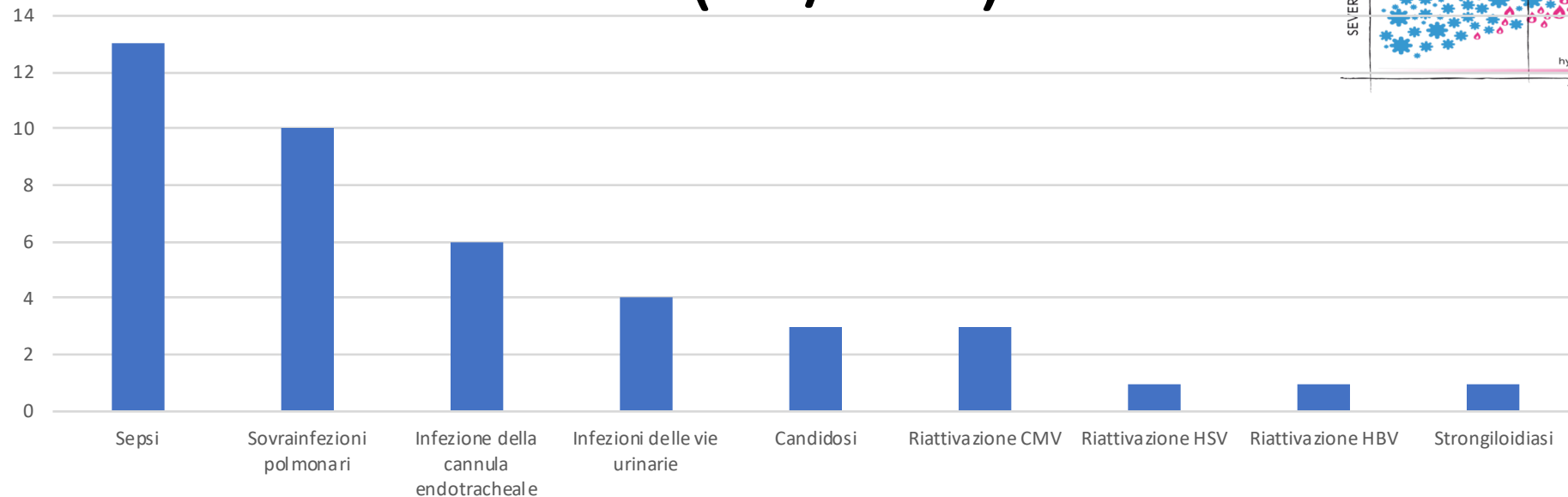
Eventi avversi (n=215)



- **59 eventi in 55 pazienti** : 31 eventi infettivi, 16 gastroenterici, 7 ematologici e 5 dermatologici
 - 5 rash cutanei e 2 episodi di rialzo di GGT e bilirubina non attribuibili con certezza a TCZ
- Nessuno dei pazienti con eventi avversi gastroenterici o ematologici è deceduto.
- Gli episodi sono stati autolimitanti, solo in due eventi di neutropenia è stata prescritta una terapia con fattori crescita granulocitari (*G-CSF*)



Eventi avversi infettivi (31/215)



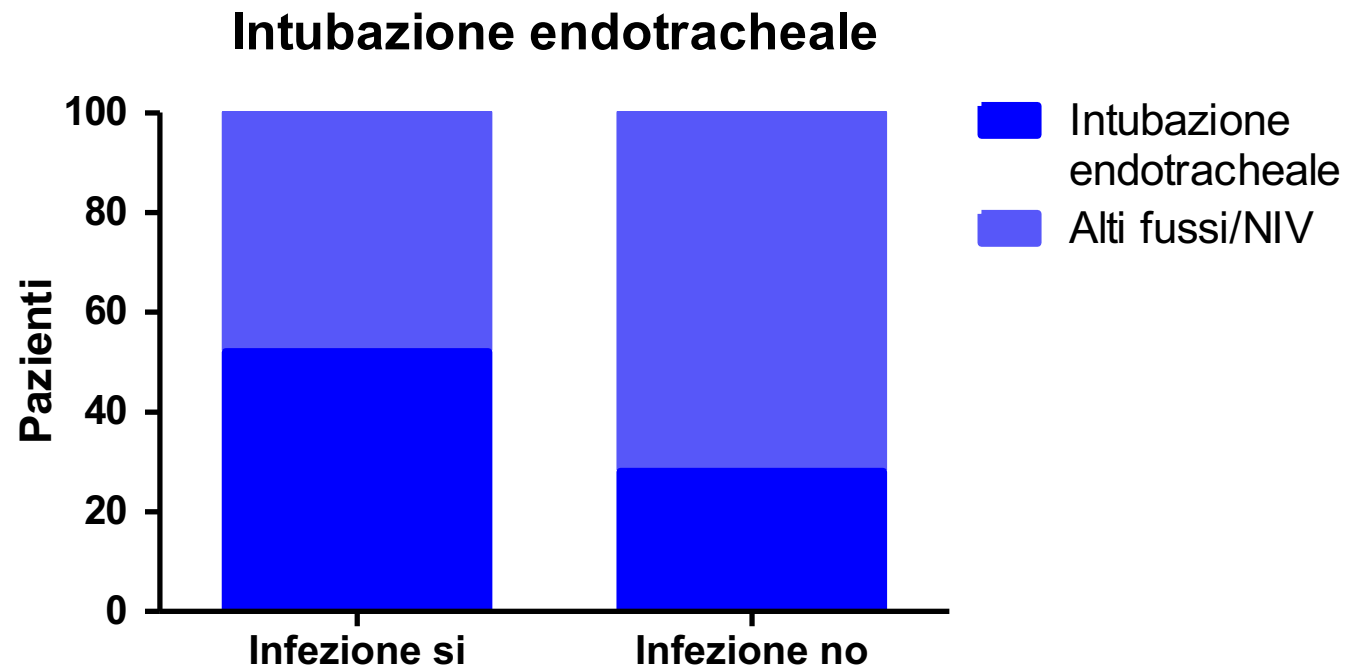
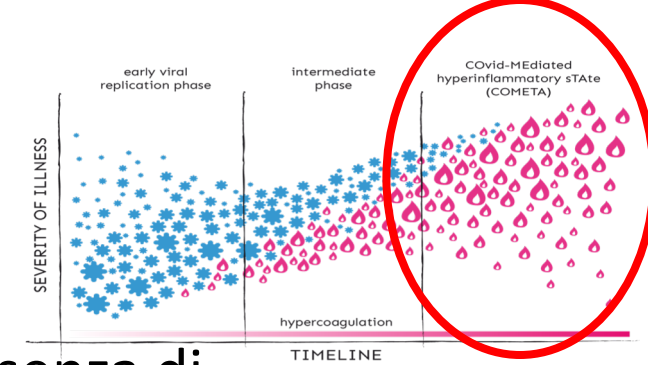
Sepsi (isolamenti)	
<i>S. Haemolyticus</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	4
<i>Candida spp.</i>	4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1
<i>Enterococcus spp.</i>	4

Infezione cannula endotracheale	
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	3
<i>Candida spp.</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Enterobacter Cloacae</i>	1
IVU	
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	2
<i>Enterococcus spp.</i>	2

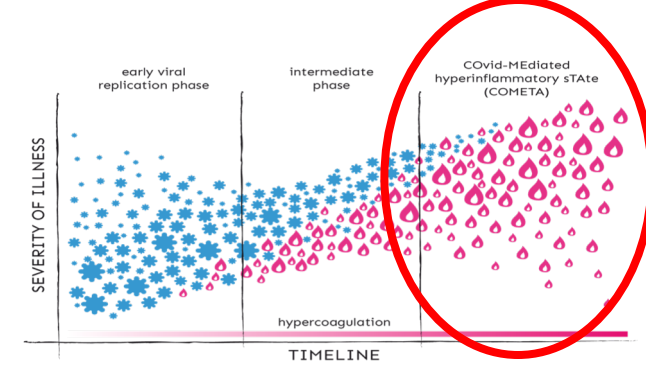
Sovrainfezioni polmonari	
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2
<i>Pneumocistis carinii</i>	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1

Eventi avversi infettivi (2)

- L'unico fattore associato alla presenza di eventi infettivi è la presenza di intubazione endotracheale ($p = 0,008$)
- Mortalità per infezioni (22,5%) sovrapponibile al dato campione totale

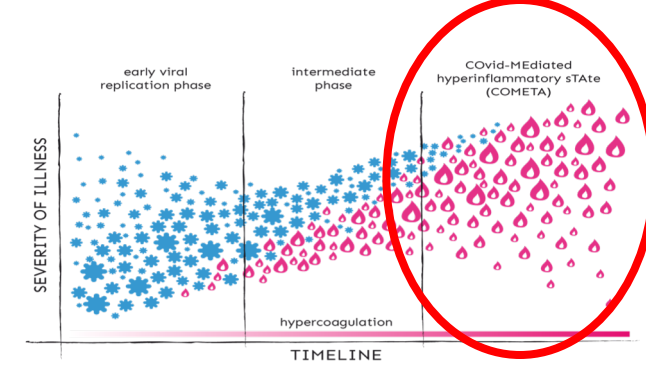


Limiti dello studio



- Disegno retrospettivo senza gruppo di controllo
- Benché ci fosse un protocollo terapeutico stabilito, l'indicazione al trattamento è stata soprattutto inizialmente più arbitraria (guidata dal peggioramento del paziente)
- Rispetto alla sicurezza, mancanza di quantificazione della gravità degli eventi avversi

Conclusioni



- L'utilizzo di TCZ può essere una valida opzione per il trattamento della sindrome iperinflammatoria, l'esatta tempistica di collocazione della molecola nella storia naturale della malattia è ancora da definire e diventa cruciale per valutarne l'efficacia
- L'efficacia clinica è stata osservata nel miglioramento di BCRSS, parametri radiologici e di laboratorio, nonché da una mortalità limitata
- La sicurezza è stata evidenziata dal numero non elevato di eventi avversi (26%), ascrivibili anche ad altri fattori predisponenti
- Il rischio di complicanze infettive è maggiore in ICU. L'incidenza di infezioni sistemiche non sembra essere maggiore (mortalità non aumentata)
- Valutabile screening e profilassi per infezioni croniche latenti (CMV, HBV)

Unità Operative dell'ASST Spedali Civili di Brescia che hanno avuto in cura questi pazienti e che hanno collaborato alla raccolta dei dati per lo studio:

*-Malattie infettive e Tropicali, Direttore **Prof. Francesco Castelli***

*-Anestesia e Rianimazione 1, Direttore **Dott. Gabriele Tomasoni***

*-Anestesia e Rianimazione 2, Direttore **Prof. Nicola Latronico***

*-Anestesia e Rianimazione cardiocirurgica, Direttore **Dott. Sergio Cattaneo***

*-Cardiologia, Direttore **Prof. Marco Metra***

*-Neurologia, Direttore **Prof. Alessandro Padovani***

*-Medicina generale 2, Direttore **Prof.ssa Maria Lorenza Muiesan***

*-Medicina Generale 3, Direttore ff. **Dott. Giovanni Montani***

*-Medicina ad indirizzo endocrino-metabolico, Direttore **Prof. Maurizio Castellano***

*-Medicina generale (Montichiari), Direttore **Prof. Damiano Rizzoni***

*-Medicina generale (Gardone VT), Direttore **Dott. Massimo Crippa***

*-Nefrologia, Direttore **Prof. Francesco Scolari***

*-Pneumologia, direttore **Dott.ssa Marialma Berlendis***

*-Pneumologia ad indirizzo endoscopico, Direttore **Dott.ssa Michela Bezzi***

*-Gastroenterologia, Direttore **Prof.ssa Chiara Ricci***

*-Radioterapia, Direttore **Prof. Stefano Maria Magrini***

*-Radiologia diagnostica 1, Direttore **Dott. Luigi Grazioli***

*-Radiologia diagnostica 2, Direttore **Prof. Roberto Maroldi***

*-Laboratorio centrale di analisi chimico-cliniche, Direttore ff **Dott. Duilio Brugnoli***

*-Reumatologia, direttore **Prof. Franco Franceschini***

*-Farmacia aziendale, direttore **Dott. Tullio Elia Testa***

Un ringraziamento speciale al gruppo



Gruppo COMETA:

Nicola Latronico

Paola Toniati

Simone Piva

Emirena Michela Garrafa

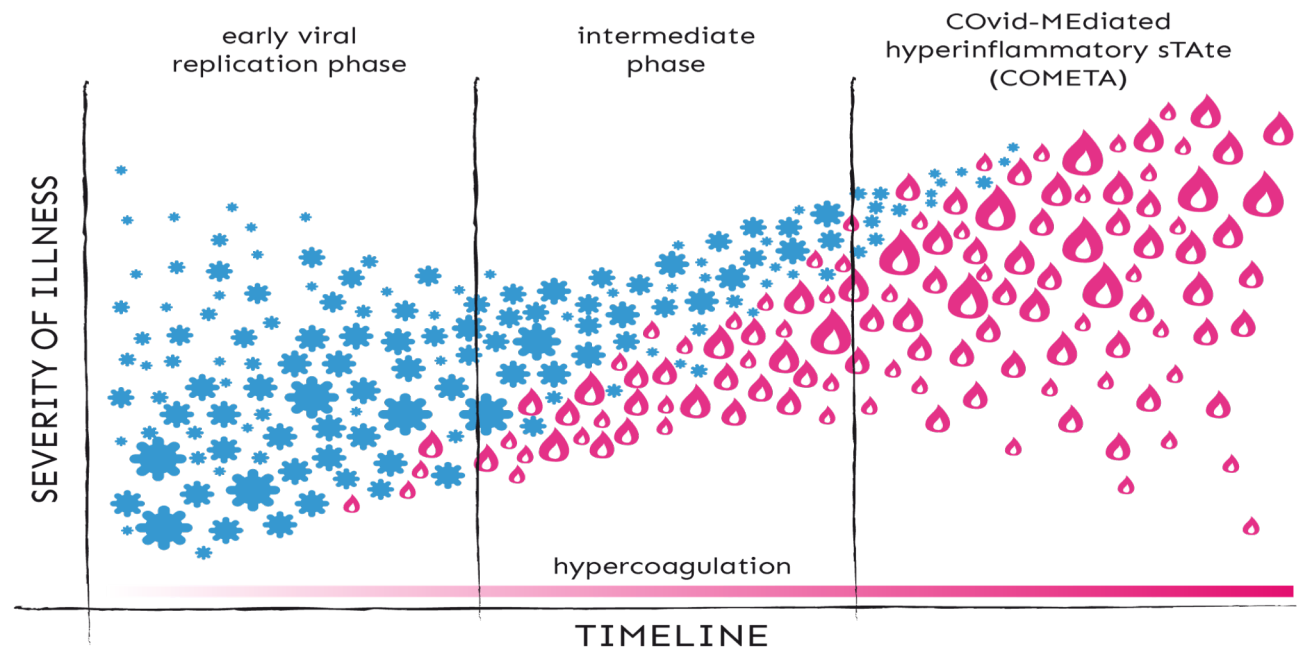
Laura Anderoli

Marco Cattalini

Francesca Regola

Stefania Arsuffi

Stefano Calza



Grazie per l'attenzione!