

Efficacy of Tocilizumab in Patients with COVID-19

Ahmad Alikhani¹,
Zahra Nekoukar²,
Minoog Moghimi²,
Maysam Rezapour³,
Seyyed Javad Boskabadi²,
Amir Mohammad Shabani²,
Hamideh Abbaspour Kasgari⁴

¹ Associate Professor, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Clinical Pharmacy Resident, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Paramedicine, Amol Faculty of Paramedical Sciences, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

⁴ Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 25, 2022 ; Accepted October 23, 2022)

Abstract

Background and purpose: Tocilizumab (TCZ), a monoclonal antibody against interleukin-6 (IL-6) receptor, is emerged as an alternative treatment for COVID-19 patients with a risk of cytokine storms. This study aimed at investigating the efficacy of TCZ in patients with COVID-19.

Materials and methods: In a retrospective observational study, we examined the demographic and clinical characteristics of patients with COVID-19 and also the outcomes of TCZ therapy (Actemra® and Temziva®) in Qaemshahr Razi Hospital.

Results: Out of 56 cases, 32 (57.1%) were women and the median age of the patients was 57.5 years. Among the patients, 19 (33.9%) were admitted to ICU where seven (12.7%) were intubated and eight (14.3%) patients deceased. Before TCZ therapy, mean oxygen saturation level was 90.1% which elevated to 93.8% after receiving TCZ ($P=0.001$). In this study, Temziva® was associated with lower mortality rate compared with Actemra® ($P=0.004$).

Conclusion: TCZ therapy in patients with COVID-19 could improve oxygen saturation level and Temziva® results in lower mortality rate. However, further studies with larger sample size are required to confirm these results.

Keywords: Tocilizumab, IL6, COVID-19, cytokine storm

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (215): 163-168 (Persian).

Corresponding Author: Hamideh Abbaspour Kasgari - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: dr.abbaspour1@yahoo.com)

کارایی توسیلیزوماب در بیماران مبتلا به کووید-19

احمد علیخانی¹
 زهرا نکوکار²
 مینو مقیمی²
 میثم رضاپور³
 سید جواد بسکابادی²
 امیر محمد شعبانی²
 حمیده عباسپور کاسگری⁴

چکیده

سابقه و هدف: داروی توسیلیزوماب (Tocilizumab) یک مونوکلونال آنتی‌بادی علیه رسپتور اینترلوکین-6 می‌باشد. این دارو به عنوان درمان کمکی برای بیماری کووید-19 در بیمارانی که خطر طوفان سایتوکینی در آن‌ها وجود دارد، استفاده می‌شود. لذا این مطالعه با هدف بررسی پاسخ درمانی به توسیلیزوماب در بیماران مبتلا به کووید-19 طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مشاهده‌ای گذشته نگر، خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران مبتلا به کووید-19 و پیامدهای بالینی شامل مرگ یا بهبودی به دنبال دریافت برندهای داروی توسیلیزوماب شامل اکتِمرا (Actemra®) و تمزیوا (Temziva®) در بیمارستان رازی قائم‌شهر (استان مازندران) مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از تعداد 56 پرونده مورد ارزیابی، 32 نفر (57/1 درصد) زن بودند و میانگین سنی 57/5 سال بود. 19 بیمار (33/9 درصد) در بخش ICU بستری شدند و 7 مورد (12/7 درصد) اینتوبه شده و 8 بیمار (14/3 درصد) فوت شدند. متوسط اشباع اکسیژن پس از دریافت توسیلیزوماب از 90/1 به 93/8 درصد ($P=0/001$) رسید. مقایسه دو برند اکتمرا و تمزیوا نشان داد که مرگ و میر در گروه تمزیوا به‌طور شاخص کم‌تر بوده است ($P=0/004$).

استنتاج: با توجه به نتایج به‌دست آمده به نظر می‌رسد تجویز توسیلیزوماب در کووید-19 می‌تواند باعث بهبود اشباع اکسیژنی شود و استفاده از برند تمزیوا مرگ و میر کم‌تری را به همراه دارد ولی با توجه به تعداد کم نمونه، تایید این مساله نیاز به مطالعه با حجم نمونه بیش‌تر دارد.

واژه‌های کلیدی: توسیلیزوماب، اینترلوکین 6، کووید-19، طوفان سایتوکینی

مقدمه

بیماری کووید-19 می‌تواند با علائمی از قبیل تب، لرز، سرفه، تنگی نفس، سر درد، کاهش اشتها، درد عضلانی و علائم گوارشی بروز پیدا کند (1). ابتلا به کووید-19 می‌تواند با اختلال در یافته‌های آزمایشگاهی از قبیل لکوسیتوز، لکوپنی، افزایش CRP (C-reactive protein) و افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی همراه باشد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها اینترلوکین-6 (IL-6) است (2,3). در بیمارانی که شرایط بحرانی و شدید دارند سطح اینترلوکین-6 نیز در آن‌ها بالاتر می‌باشد (4). علاوه بر این سطح بالای اینترلوکین-6 می‌تواند پیشگویی‌کننده نیاز به تهویه مکانیکی در این بیماران در سیر بیماری باشد (5).

E-mail: dr.abbaspour1@yahoo.com

مؤلف مسئول: حمیده عباسپور کاسگری - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

1. دانشیار، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دستیار گروه داروسازی بالینی، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استادیار، گروه پیراپزشکی، دانشکده پیراپزشکی آمل، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. استادیار، گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

✉ تاریخ دریافت: 1401/5/3 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/6/7 تاریخ تصویب: 1401/8/1

سطح اینترلوکین-6) و از کای اسکور جهت مقایسه پیامد نهایی (مرگ/بهبودی و ترخیص) و از آزمون Log Rank برای مقایسه میزان بقای دو برند دارویی استفاده شد. علاوه بر این از نمودار پراکنش و ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط مارکرهای التهابی استفاده گردید.

یافته‌ها و بحث

ویژگی‌های دموگرافیک و یافته‌های بالینی اولیه بیماران در جدول شماره 1 آورده شده است. شایع‌ترین تظاهرات بالینی کووید-19 به ترتیب تنگی نفس (75 درصد)، سرفه (71/4 درصد) و تب (67 درصد) ثبت شد (نمودار شماره 1).

بررسی نشان داد بین سطح اینترلوکین-6 و ESR که هر دو از مارکرهای التهابی می‌باشند ارتباط مستقیم وجود دارد (نمودار شماره 2).

جدول شماره 1: آماره‌های توصیفی خصوصیات بیماران تحت مطالعه با درمان توسیلیزوماب (تعداد=56)

متغیر های کیفی	تعداد (درصد)					
مرد	24 (42/9)					
زن	32 (57/1)					
مرگ	8 (14/3)					
ICU بستری در	19 (33/9)					
اینتوباسیون	7 (12/7)					
متغیر های کمی	میانگین	انحراف معیار	میان	کمترین	بیشترین	
سن	57/9	12/4	57/5	32	81	
نمایه توده بدنی	28/6	4/5	27/3	22/6	41/5	
دمای بدن	37/3	0/69	37/2	36	39/2	
فشار خون سیستولیک	121/5	12/9	120	90	190	
فشار خون دیاستولیک	74/9	12/5	80	50	120	
تعداد تنفس در دقیقه	19/8	3/57	19	14	35	
اکسیژن اشباع	89/4	6/9	90/5	65	98	
ضربان قلب	92/7	16/4	90	64	130	
سطح فریتین	739/1	634/9	600	116	3606/6	
ESR	55/8	22/5	49	20	105	
LDH	820/2	338/9	732	256	1659	
Lymph	17/4	10/5	18/05	0/6	43/1	

جدول شماره 2: مقایسه پیامدها براساس برند دارویی در بیماران تحت مطالعه (تعداد=56).

پیامد نهایی	مرگ	تعداد (درصد)	تست T-statistics	سطح معنی داری
بهبودی و ترخیص	7 (7/5)	1 (12/5)	* 8/31	0/004
	16 (33/3)	32 (66/7)		

* : آزمون کای اسکور با درجه آزادی 1.

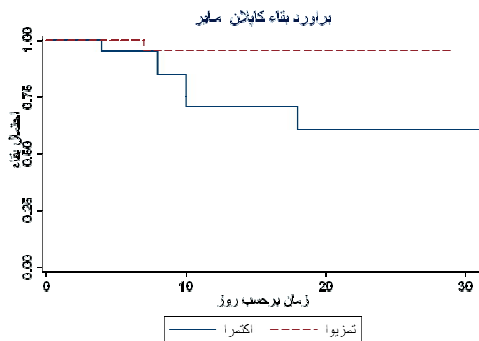
داروی توسیلیزوماب (Tocilizumab) یک مونوکلونال آنتی‌بادی علیه رسپتور اینترلوکین-6 است و برای درمان بیماری‌های التهابی مختلف تایید و مورد استفاده قرار می‌گیرد (6). به نظر می‌رسد این دارو می‌تواند باعث اصلاح پیامدهای بیماران مبتلا به کووید-19 شود. لذا این مطالعه با هدف بررسی پاسخ درمانی به توسیلیزوماب در بیماران مبتلا به کووید-19 طراحی شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حال حاضر یک گزارش کوتاه و مشاهده‌ای است که با هدف بررسی مشخصات بالینی و پیامدهای بیماران بستری با کووید-19 دریافت کننده داروی Tocilizumab (Actemra®/Temziva®) طراحی شد. این مطالعه دارای تأییدیه کمیته اخلاق با کد IR.MAZUMS.REC.1400.8889 می‌باشد. بیماران با تشخیص عفونت کووید-19 مراجعه کننده به بیمارستان رازی شهر قائمشهر از ابتدای فروردین 99 تا پایان آذر 99 وارد مطالعه شدند. اطلاعات مربوط به خصوصیات دموگرافیک و نتایج آزمایشگاهی و همچنین پیامدهای بالینی بیماران (بهبودی یا مرگ) از پرونده آن‌ها استخراج شد. سطح سرمی اینترلوکین-6 قبل و بعد از شروع داروی توسیلیزوماب ثبت شد. همچنین در صورت تکرار دوز دوم نیز اطلاعات استخراج و ثبت شد. ارتباط عوامل بالینی و آزمایشگاهی با سطح اینترلوکین-6 بیمار و تاثیر نوع برند داروی توسیلیزوماب شامل اکتمرا (Actemra®) و تمزیوا (Temziva®) از پیامدهای مورد مطالعه در این پژوهش می‌باشند. تمام اطلاعات از طریق پرسشنامه‌ای که طراحی شده است و مرور پرونده بیماران ثبت شد.

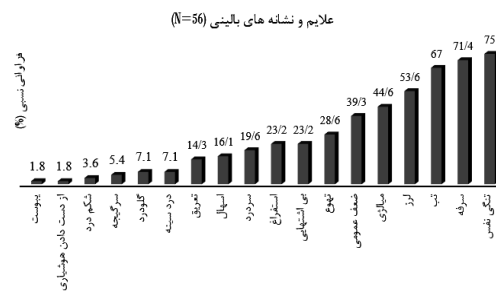
تحلیل داده‌های حاضر با استفاده از آماره‌های توصیفی، فراوانی و درصد فراوانی نسبی برای متغیرهای کیفی و میانگین، انحراف معیار، میانه، کم‌ترین و بیش‌ترین برای متغیرهای کمی استفاده شد. از آزمون T-test مستقل جهت پیامدهای حین درمان (اکسیژن اشباع، مدت بستری و

موجود، برخی از بیماران مبتلا به کووید-19 اکتمرا دریافت نمودند (7). مصرف توسیلیزوماب نتوانسته میزان مرگ و میر را در این بیماران بکاهد. اما بررسی میزان فوت در دو گروه دارویی با برند اکتمرا و تمزیوا تفاوت قابل توجهی را نشان داد و به طور قابل توجهی در برند تمزیوا کم تر بوده است، که این نتیجه در راستای یافته مطالعه فعلی نیز می باشد.

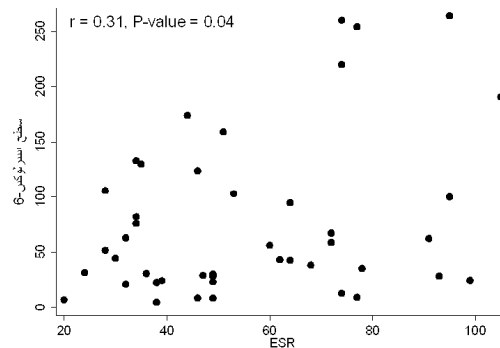


تصویر شماره 3: نمودار بقا کاپلان مایر (Kaplan-Meier) بیماران تحت مطالعه براساس برند دارویی و مقایسه اختلاف آن‌ها با آزمون Log Rank؛ نتیجه تحلیل نشان می دهد که میزان بقا به شکل معنی داری در گروه مصرف کننده تمزیوا بیش تر است.

در یک مطالعه مروری ساختار یافته که Wei و همکارانش انجام دادند، مشخص شد که ارتباط قوی بین درمان با توسیلیزوماب و پیش آگهی خوب در مواردی که نیاز به تهویه مکانیکی وجود دارد، دیده می شود و حتی در موارد با شدت بحرانی توانسته است میزان مرگ و میر را به طور قابل توجهی کم کند (8). در این مطالعه نیز درصد اشباع اکسیژن بیماران پس از دریافت توسیلیزوماب افزایش معنادار از نظر آماری داشت که البته با استناد به پایین بودن حجم نمونه، تعمیم این نتیجه نیازمند انجام بررسی های بیشتر و با حجم نمونه بالاتر می باشد. تحقیق دیگری که توسط Gupta و همکاران بر روی چندین مطالعه در این مورد انجام شده بود، نتایج متناقضی را در مورد اثربخشی توسیلیزوماب مطرح کرده است. در یک بررسی که روی 4116 بیمار انجام شد



نمودار شماره 1: درصد فراوانی نشیب تظاهرات بالینی بیماران مورد مطالعه



نمودار شماره 2: نمودار پراکنش و همبستگی پیرسون (r) سطح IL-6 و ESR؛ نتیجه تحلیل نشان می دهد که ارتباط مستقیمی میان سطح اینترلوکین 6 و ESR وجود دارد ($P=0/04$)

در نهایت، از کل 56 مورد، 16 مورد (33/3 درصد) از گروه اکتمرا و 32 مورد (66/7 درصد) از گروه تمزیوا ترخیص شده و مرگ در گروه اول در 7 بیمار (87/5 درصد) و در گروه دوم در 1 بیمار (12/5 درصد) اتفاق افتاد، که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/004$). علاوه بر این، مقایسه بقای بیماران براساس برند دارویی نشان می دهد اختلاف معنی داری بین دو برند برای میزان بقا وجود دارد و به نوعی بقای بیماران دریافت کننده اکتمرا کم تر بود ($P=0/04$). همان طور که در تصویر شماره 3 نشان داده شد احتمال بقا 0/95 با فاصله اطمینان (0/71 تا 0/99) برای تمزیوا و احتمال بقا 0/59 با فاصله اطمینان 95 درصدی (0/29 تا 0/80) برای اکتمرا می باشد. در مطالعه ای که توسط بابا محمودی و همکاران در مرکز آموزشی درمانی رازی قائمشهر انجام شده است بر اساس اندیکاسیون های

مطالعات بعدی با مطالعات چند مرکزی و حجم بالاتر نمونه اثربخشی توسیلیزوماب در گروه‌بندی‌های مختلف مورد مقایسه قرار گیرد.

اگرچه نتایج متفاوتی در به کارگیری از این دارو به دست آمده، در مجموع به نظر می‌رسد تجویز توسیلیزوماب نمی‌تواند باعث کاهش مرگ و میر در بیماری کووید-19 شود. در مورد استفاده از برند تمزیوا در این بیماری نیز نیاز به بررسی بیش‌تر می‌باشد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارضی در منافع وجود ندارد.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که ما را در اجرای این پژوهش (کد 8889) یاری نمودند، صمیمانه سپاسگزاریم.

میزان مرگ و میر در محدوده 28 روز به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه دریافت‌کننده توسیلیزوماب کم‌تر بوده است. از طرفی احتمال ترخیص زودتر در این محدوده 28 روز به مراتب در گروه توسیلیزوماب بیش‌تر بود (9).

مطالعه حاضر چندین محدودیت دارد که عبارتند از: 1- انجام مطالعه در تنها یک مرکز و حجم نمونه که پایین بود، 2- رویکرد مطالعه حاضر توصیفی و براساس بررسی بیمارانی که داروی توسیلیزوماب را دریافت کردند، بود و از این رو شواهد قدرتمندی برای بیان اثربخشی این دارو نمی‌باشد، زیرا گروه مقایسه وجود ندارد، 3- اگرچه در مطالعه حاضر مقایسه پیامد نهایی براساس برنند دارویی مقایسه شد اما امکان مقایسه پیامدهای نهایی براساس شدت بیماری، مولتی موربیدیتی (تعداد کوموربیدیتی)، مدت بستری، سطوح IL-6 و فریتین فراهم نبود، زیرا به دلیل همگن بودن تقریبی بیماران، برای هریک از این متغیرها امکان طبقه‌بندی منطقی فراهم نبود. از این رو توصیه می‌کنیم در

References

1. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2(2): CD013665.
2. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1100-1105.
3. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(7): 791-796.
4. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Capone M, Vanni A, Spinicci M, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest* 2020; 130(9): 4694-4703.
5. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(1): 128-136.e4.
6. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(2): 215-227.

7. Babamahmoodi F, Ahangarkani F, Alikhani A, Hatami M, Delavaryan L, Emadi S, et al. Comparing Clinical and Para-clinical Findings and Risk Factors among COVID-19 Survived and Deceased Patients in North of Iran, 2019-2020. J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(201): 70-82 (Persian).
8. Wei Q, Lin H, Wei R-G, Chen N, He F, Zou D-H, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty 2021; 10(1): 71.
9. Gupta S, Leaf DE. Tocilizumab in COVID-19: some clarity amid controversy. Lancet 2021; 397(10285): 1599-1601.