

Tocilizumab bör övervägas i tidigt skede av svår covid-19

LITEN MEN SIGNIFIKANT MINSKNING AV DÖDLIGHETEN SES MED TOCILIZUMAB SOM TILLÄGG TILL STEROIDER I TIDIG FÖRSÄMRINGSFAS

Tidigt under covid-19-pandemin väcktes frågan huruvida antiinflammatorisk behandling med interleukin-6-blockad skulle kunna ha en positiv effekt vid svår covid-19-infektion. Resultat från retrospektiva studier under våren 2020 pekade mot att behandling med tocilizumab (Roactemra) kunde leda till kortare vårdtider i respirator och på sjukhus, vilket ledde till initierandet av ett flertal prospektiva behandlingsstudier [1].

Under hösten 2020 kom data från de tre första större randomiserade behandlingsstudierna, BACCBA, EMPACTA och COVACTA [2-4]. I BACCBA, med 243 patienter med lindrig sjukdom, fann man en total mortalitet eller progress till intubation på 11 procent, utan signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna. I EMPACTA inkluderades 377 patienter, varav en tredjedel behövde syrgastillförsel med nasal höglödesgrimm (NHF) eller non-invasiv ventilation (NIV). Mer än 80 procent av patienterna fick steroider. Man fann ingen påverkan på mortaliteten, men signifikant färre patienter, 12 mot 19 procent, progredierade till intubationsbehov i tocilizumabgruppen. I COVACTA inkluderades 438 patienter varav en tredjedel be-



Ola Blennow, med dr, överläkare, Capio S:t Görans sjukhus
● ola.blennow@sl.se



Jan Vesterbacka, med dr, överläkare



Piotr Nowak, docent, överläkare; samtliga institutionen för medicin, Huddinge, Karolinska institutet; ME infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

hövde NHF/NIV och en tredjedel var intuberade. Steroidanvändningen var högre i kontrollgruppen än tocilizumabgruppen, 52 mot 34 procent. Återigen fann man ingen signifikant skillnad i mortalitet, men i tocilizumabgruppen var det färre som progredierade till intubationsbehov, 28 mot 37 procent, och vårdtiden på IVA förkortades från 16 till 10 dagar. Förutom dessa större studier finns det även mindre prospektiva behandlingsstudier där man inte funnit någon överlevnadsvinst [5-7].

I februari i år kom resultaten från REMAP-CAP [8]. I denna studie inkluderades 755 patienter inom 24 timmar från ankomst till IVA. Andelen som

fick steroider var över 80 procent i båda grupperna. Primärt effektmått var minskning av en kombination av död och dagar utan organunderstöd under de första 21 dagarna efter inklusion, vilket uppfylldes av tocilizumabgruppen. Det mest slående resultatet var kanske skillnaden i sjukhusmortalitet, 28 procent för patienter behandlade med tocilizumab mot 36 procent för kontroller.

Den 11 februari kom de preliminära resultaten från den brittiska RECOVERY-studiens tocilizumabdel [9]. Hela 4116 patienter inkluderades, varav 2022 randomiserades till tilläggsbehandling med tocilizumab och 2094 till kontrollgruppen. Inklusionskriterier var huvudsakligen syrgasbehov, tecken på inflammation mått som CRP \geq 75 mg/l samt ålder \geq 18 år. Medianåldern var 63,5 år och 35 procent av patienterna var 70 år eller äldre. Vid inklusion hade 41 procent av patienterna enbart syrgas, 45 procent hade NHF/NIV och 14 procent var intuberade. Primärt utfallsmått var total 28-dagarsmortalitet, vilken var signifikant lägre i tocilizumabgruppen, 29,5 mot 33,1 procent ($P = 0,007$). För de 82 procent av patienterna som fick tocilizumab som tillägg till steroider var mortalitetsminskningen 6 procentenheter (27 mot 33 procent). Chansen att skri-

vas ut levande från sjukhus före dag 28 var högre med tocilizumab, 54 mot 47 procent ($P > 0,0001$).

Slutligen kom läkemedelsföretaget Roche den 11 mars med ett pressmeddelande om att man i en ny studie (REMDACTA, med över 600 patienter), i vilken man gett tocilizumab som tillägg till remdesivir och steroider, inte fann någon signifikant minskning av mortalitet eller tid på sjukhus [10]. Inga data finns dock offentliggjorda i skrivande stund (20 april).

Biverkningsmässigt fann ingen av de fem ovan nämnda publicerade randomiserade studierna, som tillsammans inkluderat över 6 000 patienter, fler svåra infektioner eller andra allvarliga händelser i tocilizumabgruppen än i kontrollgruppen.

Så hur ska vi tolka dessa studier? BACCBA, EMPACTA och COVACTA inkluderade alla en relativt heterogen population avseende sjukdomsgrad och steroidanvändning samt hade för få patienter för att uppnå statistisk styrka att kunna detektera en mortalitetsskillnad. REMAP-CAP däremot inkluderade en stor homogen population, över 800 svårt sjuka nyinlagda patienter på IVA, där > 80 procent fick steroider. Svagheter i studien är att den var öppen, hade ett något svårtytt randomiseringsförfarande samt en komplicerad statistisk metod, bayesiansk statistik, som vi nog är många som har svårt att kritiskt granska. Man bör således vara försiktig vid tolkningen av resultaten, men mortalitetsminskningen är signifikant även med vanlig statistisk analys som χ^2 -test ($P = 0,024$). Frekvensen av minskad intubation i tocilizumabgruppen stämmer med resultaten från de andra studierna, och mortalitetssänkningen på 8 procentenheter ter sig rimlig i förhållande till RECOVERY-studien, där man såg en mortalitetsminskning på 4 procentenheter i en kohort med betydligt lindrigare sjuka. Resultaten är även i RECOVERY preliminära, men studiegruppen har gett renommé efter den lyckade studien av dexametason som behandling vid covid-19. En styrka i den nuvarande studien är det stora antalet inkluderade patienter, som bygger på

HUVUDBUDSKAP

- Tillägg med interleukin-6-blockad i form av tocilizumab (Roactemra) till steroider har i preliminära resultat från två stora randomiserade studier visats minska mortaliteten vid covid-19-infektion.
- Effekten verkar vara störst när tocilizumab ges tidigt i förloppet till svårt sjuka patienter.
- I Sverige bör tocilizumab övervägas som tilläggsbehandling till steroider vid försämring med behov av behandling med nasal höglödesbehandling, non-invasiv ventilation eller mekanisk ventilation.



Foto: Shutterstock/TT

»Biverkningsmässigt fann ingen av de fem ... randomiserade studierna ... fler svåra infektioner eller andra allvarliga händelser i tocilizumabgruppen än i kontrollgruppen.«

en sund statistisk plan där man beräknade att man med en mortalitet på 25 procent i kontrollgruppen behövde inkludera 4 000 patienter för att ha 90 procents styrka att kunna påvisa en absolut mortalitetsminskning på 20 procent. Några svagheter är den öppna designen samt hög mortalitet jämfört med i Sverige. Resultatet som helhet kommer sannolikt att stå sig, men det finns subgruppsanalyser som behöver belysas bättre. Man fann till exempel ingen effekt på mortaliteten hos kvinnor, vilka utgjorde drygt 30 procent av alla patienter i studien. Man såg inte heller någon effekt hos redan intuberade patienter eller hos patienter som fick tocilizumab utan steroider.

Är dessa resultat överförbara till den kliniska vardagen i Sverige? Under den andra vågen av pandemin, fritt tolkat som perioden 1 okt 2020–15 feb 2021, har 30-dagarsmortaliteten för covid-19 på IVA i Sverige varit i medeltal 25,5 procent [11]. Det kan jämföras med 35,8 procent i kontrollgruppen i REMAP-CAP. Mortaliteten är således lägre i Sverige men fortfarande betydande, och en tocilizumabeffekt motsvarande den i REMAP-CAP skulle innebära en absolut mortalitetsminskning med 5,6 procentenheter.

Enligt vår mening presenterar de senaste studierna starka bevis för att tillägg med

tocilizumab till steroider minskar mortaliteten vid kritisk covid-19 och att tocilizumab därför bör ges till nyinlagda IVA-patienter utan kontraindikationer som befinner sig i tidig försämringsfas, vanligen dag 10–14, även i Sverige. Man bör vara försiktig med redan immunsupprimerade patienter då dessa endast utgjorde någon procent av patienterna i REMAP-CAP och biverkningsrisken, inte minst i form av allvarliga infektioner, därmed är okänd. I REMAP-CAP räckte det att man kunde ge organunderstöd i form av NHF för att uppfylla IVA-definitionen. I Sverige torde det på många sjukhus kunna likställas med vård på en intermediäravdelning, varför patienter i tidig försämringsfas som behöver flytta till en intermediäravdelning på grund av sjukdomsprogress i form av nytt behov av NHF eller NIV också bör ha nytta av tilläggsbehandling med tocilizumab. För övriga sjukhusvårdade covid-19-patienter är mortaliteten i Sverige relativt låg i jämförelse med England, kring 10 procent [12], varför det i nuläget är rimligt att tillämpa försiktighetsprincipen och avstå från tocilizumab tills de aktuella studierna alla har publicerats i referentgranskad form.

Sammantaget verkar det som om tocilizumab har mer begränsad effekt om det används utan steroider. Detta kan bero på antingen för otillräcklig eller för specifik inflammationshämning, eller på en kombination av bägge. Följdfrågan blir då om tilläggseffekten till kortisonbehandling beror på en totalt ökad antiinflammatorisk effekt, en ökad duration av inflammationshämning (tocilizumab har lång halveringstid) eller om just interleukin-6-blockaden har en viktig egen biologisk effekt.

Vi artikelförfattare tror att det är den totala antiinflammatoriska effekten som är viktigast vid covid-19-inducerad hyper-

inflammation och respiratorisk svikt. Det ter sig biologiskt osannolikt att just den steroiddosen man valde att undersöka i RECOVERY, 6 mg dexametason, skulle vara den optimala inflammationsbehandlingen oavsett syrgasbehov, grad av inflammation, ålder och vikt. Vi har därför sedan tidigt i pandemin haft ambitionen att individualisera steroiddoseringen även om det i dagsläget saknas bevis för att det leder till högre överlevnad. Antagandet att svårt sjuka patienter har nytta av en högre steroiddos håller just nu på att prövas i den danskledda studien »Covid steroid 2 - higher vs lower doses of dexamethasone in patients with COVID-19 and severe hypoxia« (NCT04509973), där man randomiserar IVA-patienter till behandling med 6 eller 12 mg dexametason i 10 dagar. Innan den frågan är besvarad vet vi att tillägg med tocilizumab till standarddos av steroider ger en liten men signifikant minskad dödlighet vid svår covid-19-infektion och därför bör övervägas till patienter i tidig försämringsfas med progress till behov av NHF/NIV och/eller mekanisk ventilation. Denna rekommendation är i linje med riktlinjer från Svenska infektionsläkarföreningen och internationella organisationer som IDSA (Infectious Diseases Society of America) och NIH (National Institutes of Health) [13–15]. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2021;118:21047

REFERENSER

1. Eimer J, Vesterbacka J, Svensson AK, et al. Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *J Intern Med.* 2021;289(3):434-6.
2. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44.
3. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30.
4. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* Epub 25 feb 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
5. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al; CORIMUNO-19 Collaborative Group. 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(1):32-40.
6. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. 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(1):24-31.
7. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al; Coalition of covid-19 Brazil VI Investigators. 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.
8. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. *N Engl J Med.* Epub w5 feb 2021. doi: 10.1056/NEJMoa21004332020.
9. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al; RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Medrxiv.* Epub 11 feb 2021.
10. Roche provides update on the phase III REMDACTA trial of Actemra/RoActemra plus Veklury in patients with severe COVID-19 pneumonia [pressmeddelande]. 11 mar 2021. <https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2021-03-11.htm>
11. Svenska intensivvårdsregistret. <https://portal.icu-regsw.se/utdata/sv/report/mort.mortalitet-30>.
12. Strålin K, Wahlström E, Walther S, et al. Decline in mortality among hospitalised covid19 patients in Sweden: a nationwide observational study. *Medrxiv.* Epub 27 okt 2020. doi: 10.1101/2020.10.27.20220061v1.
13. Svenska infektionsläkarföreningen. Nationellt vårdprogram covid-19. <https://infektion.net/nationellt-vardprogram-covid19/>
14. Infectious Diseases Society of America (IDSA). IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. 14 mar 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
15. National Institutes of Health (NIH). The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's statement on the use of tocilizumab for the treatment of COVID-19. 5 mar 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>