



## Pemakaian Tocilizumab Anti IL-6 pada Tatalaksana COVID-19: Sebuah Serial Kasus

Albert Frido Hutagalung<sup>1\*</sup>, Fannia Debora<sup>2</sup>

1. Departemen Anestesiologi dan ICU, Rumah Sakit Panti Wilasa dr. Cipto, Semarang
2. ICU Rumah Sakit Panti Wilasa dr. Cipto, Semarang

\*penulis korespondensi

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i1.232

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Angka kematian pada pasien *Corona Virus Disease* (COVID-19) masih tinggi di Indonesia, tetapi belum ada terapi baku emas yang bisa digunakan untuk mengobati pasien COVID-19. Salah satu pilihan terapi yang dapat digunakan adalah Anti IL-6 Tocilizumab (TCZ).

**Ilustrasi Kasus:** Pada laporan kasus ini, dilakukan pengamatan sejak Mei hingga Juli 2020 terhadap tujuh pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan onset sakit bervariasi, yang baru dirawat setelah 3-7 hari dari timbulnya gejala. Terapi yang diberikan adalah terapi standar COVID-19 sesuai pedoman gugus tugas COVID-19 ditambah dengan anti-IL-6 Tocilizumab 80 mg intravena, dengan waktu mulai pemberian bervariasi antara hari ke 1-9 hari perawatan di rumah sakit. Fase perjalanan penyakit COVID-19 sebelum diterapi mulai dari fase II sampai fase III, dengan jumlah pasien meninggal 3 orang dan selamat 4 orang.

**Simpulan:** TCZ memberikan hasil perubahan klinis dan laboratorium penurunan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada beberapa pasien tetapi angka luaran untuk selamat masih perlu ditingkatkan lagi dan juga dipengaruhi oleh waktu yang tepat untuk pemberian TCZ, dukungan organ seperti oksigenasi, bantuan ventilator, dan terapi standar COVID-19 lainnya.

**Kata Kunci:** Anti IL-6 Tocilizumab, COVID-19, *C-Reactive Protein* (CRP), Pneumonia



## Use of Anti-IL-6 Tocilizumab in the Management of COVID-19: A Case Series

Albert Frido Hutagalung<sup>1\*</sup>, Fannia Debora<sup>2</sup>

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Panti Wilasa dr. Cipto Hospital, Semarang
2. Intensive Care Unit Panti Wilasa dr. Cipto Hospital, Semarang

\*corresponding author

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i1.232

### ABSTRACT

**Introduction:** The mortality in Corona Virus Disease (COVID-19) patients is still high in Indonesia and complicated by the absence of standard therapies that can be used to treat COVID-19 patients. One of the therapeutic options that can be used is Anti IL-6 Tocilizumab (TCZ).

**Case illustration:** In this case report, observations were made from Mei to July 2020 on seven confirmed COVID-19 patients with an onset of illness ranging from 3-7 days after illness, who were treated with standard therapy according to Gugus Tugas COVID-19, then added with anti-IL-6 TCZ 80 mg intravenously, given ranging on day 1-9 of hospitalization. The patients were at phase II-III of COVID-19 when TCZ administered, 3 patients died and 4 patients survived.

**Conclusion:** TCZ results in clinical and laboratory changes describes as C-Reactive Protein decreases in some patients but the survival rate still needs to be improved and is also influenced by the exact timing of TCZ administration, organ support such as oxygenation, ventilator support, and other standard COVID-19 therapies.

**Keywords:** Anti IL-6 Tocilizumab, COVID-19, C-Reactive Protein (CRP), Pneumonia

## PENDAHULUAN

Pandemi dari *Severe Acute Respiratory Syndrome* COVID-19 (SARS-CoV-2) yang bermula di Wuhan telah menyebar luas, dengan tingkat kematian yang sangat tinggi 7.960 kematian dari 46.065 pasien dengan hasil swab positif sejak 2 April di Lombardy, Italia. Penyebab utama kematian *Corona Virus Disease* (COVID-19) adalah pneumonia interstitial dengan gagal napas.<sup>1</sup> Di Indonesia, angka mortalitas akibat COVID-19 masih sangat tinggi. Berikut ini merupakan laporan kasus serial mengenai pengobatan pasien kritis COVID-19 pada bulan Mei-Juli 2020 yang pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dari swab nasofaring dengan hasil positif di Rumah Sakit Panti Wilasa dr. Cipto Semarang sebagai RS tipe C.

## METODE PENELITIAN

Seri kasus ini melaporkan tujuh pasien yang dirawat di Rumah Sakit Panti Wilasa dr. Cipto Semarang sejak Mei hingga Juli 2020 yang mendapat terapi anti-IL-6 Tocilizumab. Pasien diikuti sejak dirawat di bangsal sampai kemudian dipindah ke ICU, hingga luaran berupa selamat atau meninggal. Selain Tocilizumab, seluruh pasien COVID-19 juga mendapat terapi standar dengan hidroklorokuin 200 mg tiap 12 jam, oseltamivir 75 mg per 12 jam, dan vitamin C injeksi 1000 mg tiap 8 jam, dan steroid metiprednisolon 80 mg dalam 24 jam atau hidrokortison 200 mg tiap 24 jam.

### *Pasien Pertama*

Laki-laki 43 tahun, tanpa komorbid, mengeluh demam sejak 4 hari disertai batuk tanpa sesak, suhu 38,2°C dan takipnea 30 kali/menit, saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) 91%. Pasien semakin sesak dan mengalami perburukan pada hari perawatan ke-4, intubasi dilakukan dan pasien dihubungkan ke ventilator. Terapi TCZ 80 mg intravena diberikan pada perawatan hari ke-12 selama 4 hari. Kadar awal CRP >200 mg/L mengalami penurunan ke 20 mg/L dan 5,5 mg/L setelah pemberian TCZ, dengan perbaikan klinis yang signifikan.

### *Pasien kedua*

Perempuan 45 tahun, dengan komorbid DM, mengeluh sesak napas, mual, lemas, dan BAB cair 2 kali/hari sejak 5 hari lalu dan pada

pemeriksaan didapati takikardi 113 kali/menit, takipnea 35 kali/menit, dan SpO<sub>2</sub> 72%. Pasien diintubasi dan dihubungkan ke ventilator, namun SpO<sub>2</sub> tetap 60-70% dengan PEEP 14 cmH<sub>2</sub>O. Pasien mengalami ARDS berat, dengan rasio P/F 77. TCZ injeksi 80mg diberikan pada perawatan hari ke-7 selama 4 hari dan didapati penurunan kadar CRP dari >200 mg/L menjadi 189 mg/L dan 66 mg/L pada tiga pemeriksaan di waktu yang berbeda.

### *Pasien ketiga*

Laki-laki 47 tahun tanpa komorbid, mengeluh demam sejak 5 hari disertai batuk dan sesak. Saat di IGD, pasien takikardi 107 kali/menit, takipnea 24 kali/menit, SpO<sub>2</sub> 81%. Pasien dipindahkan ke ruang ICU isolasi dan diintubasi karena mengalami perburukan pada hari ke-7 rawatan. Pasien mendapat terapi TCZ 80 mg intravena saat masuk ICU (perawatan hari ke-14). Kadar CRP menurun dari >200 mg/L menjadi 27 mg/L setelah mendapat TCZ. Pasien meninggal setelah 3 hari perawatan di ICU.

### *Pasien keempat*

Laki-laki 26 tahun dengan keluhan demam sejak 7 hari, batuk 3 hari, lemas, dan tidak nafsu makan. Saat di IGD, tekanan darah 151/90 mmHg, takikardi 30 kali/menit, dan SpO<sub>2</sub> 96% dengan nasal kanul. Pasien dipindahkan ke ICU pada perawatan hari ke-3 karena tekanan darah 90/60 mmHg, takipnea 42 kali/menit, suhu 38°C, dan SpO<sub>2</sub> 80% dengan NRM O<sub>2</sub> 10 lpm lalu diintubasi dan dihubungkan ke ventilator. Terapi TCZ 80 mg selama 2 hari diberikan sejak hari pertama di ICU (perawatan hari ke-7). Kadar CRP turun dari lebih dari 200 mg/L menjadi 27 mg/L setelah pemberian TCZ. Pasien dirawat dua hari di ICU, dipindahkan ke bangsal isolasi dengan suplementasi oksigen nasal kanul. Lama rawat 14 hari dan pulang dalam kondisi tidak sesak.

### *Pasien kelima*

Laki-laki 42 tahun mengeluh demam dan batuk sejak 5 hari di rumah. Hemodinamik stabil saat admisi. Pada hari rawat ketiga, pasien mengeluh sesak dan dipindahkan ke ICU dan diintubasi serta terpasang ventilator selama 3 hari. TD 160/82 mmHg, takipnea 42 kali/menit, SpO<sub>2</sub> 90%, dan takikardi 130 kali/menit. Pasien mendapat terapi standar dan TCZ injeksi 80 mg dosis tunggal pada

hari ke-7. Kadar CRP dari 114 mg/L turun menjadi 50 mg/L setelah pemberian TCZ disertai dengan perbaikan klinis. Pasien dirawat di ICU selama 3 hari, dengan total perawatan 15 hari.

*Pasien keenam*

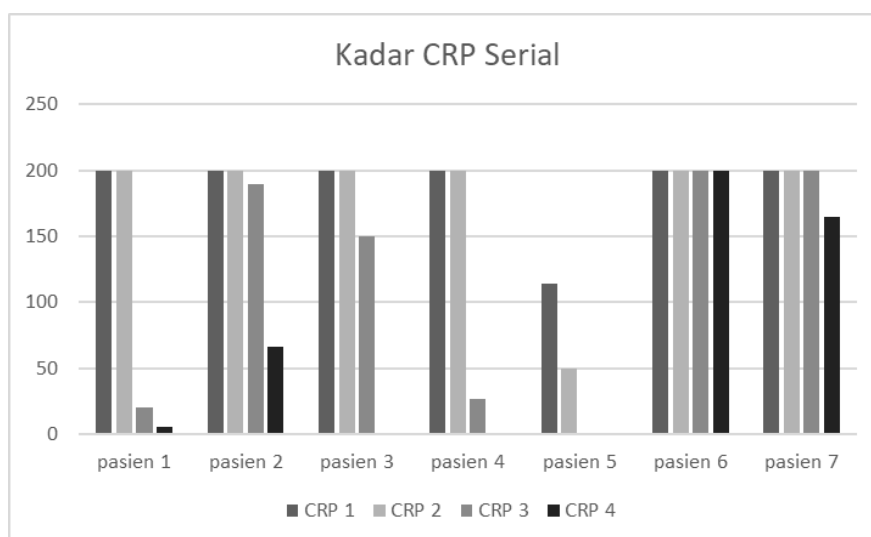
Laki-laki 38 tahun, mengeluh demam disertai batuk, lemas, sesak, dan pusing sejak 1 minggu. Saat admisi, pasien takikardi 115 kali/menit, takipnea 32 kali/menit, SpO<sub>2</sub> 90%. Pasien dirawat di ICU dan menjalani hemodialisa karena mengalami *acute kidney injury*. Pasien mengalami perburukan, takipnea 50 kali/menit dan takikardi 130 kali/menit. Pasien mendapat terapi standar dan TCZ injeksi 80 mg pada hari ke-10. Kadar CRP tetap >200 mg/L. Pasien masuk dalam fase hiperinflamasi pada hari ke sebelas onset gejala. Kondisi pasien memburuk dan meninggal setelah dirawat 9 hari di ICU. Total lama perawatan 30 hari.

*Pasien ketujuh*

Perempuan 23 tahun mengalami demam sejak 1 minggu disertai batuk, sesak ringan, dengan penyakit penyerta retardasi mental. Saat di IGD, pasien takipnea 38 kali/menit, SpO<sub>2</sub> 90% (FiO<sub>2</sub> 60%). Hari kelima perawatan, pasien dipindahkan ke ICU dan dipasang ventilator dengan gambaran infiltrat paru meningkat pada foto toraks. Pasien diterapi dengan terapi standar, plasma konvalesen 400 cc, dan TZC 80 mg intravena pada hari rawatan ke-9. Kadar CRP lebih dari 200 mg/L turun menjadi 165 mg/L pada pemeriksaan keempat setelah mendapat TCZ. Pasien dirawat di ICU isolasi selama 4 hari, kondisi berat, dan demam tinggi tidak turun. Hemodinamik tidak stabil, kebutuhan vasoaktif semakin meningkat dengan reaksi hiperinflamasi. Pasien meninggal setelah tujuh hari dirawat.

**Tabel 1.** Gambaran fase pasien dan luaran ketika mendapatkan TCZ

Nomor Kasus	Lamanya sakit di rumah sejak onset (hari)	Hari rawat RS saat memulai TCZ	Fase saat diterapi TCZ	Kelangsungan hidup
I	4	Hari ke 8	Fase II-III	Selamat
II	7	Hari ke 1	Fase II	Selamat
III	5	Hari ke 9	Fase III	Meninggal
IV	3	Hari ke 4	Fase II	Selamat
V	5	Hari ke 2	Fase II	Selamat
VI	5	Hari ke 5	Fase II	Meninggal
VII	4	Hari ke 7	Fase III	Meninggal



**Gambar 1.** Kadar CRP serial pasien yang mendapat terapi TCZ

## PEMBAHASAN

Penelitian fase III (ROCHE) yang menilai efektivitas TCZ pada pasien COVID-19 diharapkan memberikan hasil yang akan menjadi acuan penentuan penggunaan TCZ. Pada studi yang mengevaluasi keamanan dan efikasi Tocilizumab pada pasien Covid-19 dengan pneumonia berat, yaitu COVACTA studi mengungkapkan bahwa TCZ tidak dapat memperbaiki kondisi klinis dan angka kematian, tetapi beberapa studi klinis lain masih memberikan hasil yang bermakna terhadap pemakaian TCZ. Toniati *et al.* melaporkan penelitian di Brescia Italy, penggunaan TCZ memiliki efek perbaikan klinis yang cepat dan signifikan.<sup>2,3</sup> Namun, belum diketahui apakah TCZ dapat membantu mencegah terjadinya *Cytokine Release Syndrome* pada pasien COVID-19.<sup>4</sup>

Pengamatan pada tujuh pasien menunjukkan adanya respon perbaikan klinis yang signifikan dengan pemberian TCZ. Hal tersebut diperkirakan dipengaruhi oleh onset pemberian TCZ, dosis yang optimal, dan kombinasi terapi dengan steroid dan inhibitor sitokin. Capra *et al.* melaporkan penggunaan TCZ pada dosis lebih rendah 324 mg subkutan, 19 dari 23 pasien selamat.<sup>1</sup>

Meskipun beberapa studi telah melaporkan manfaat dari terapi anti IL-6, waktu pemberian yang tepat masih belum diketahui secara jelas. Menurut Magro *et al.*, dilaporkan bahwa waktu pemberian TCZ yang tepat sebagai pada akhir fase insial COVID-19 dengan *viral load* tinggi, perburukan gejala respirasi yang memerlukan dukungan ventilasi, atau peningkatan kadar IL-6 (lebih dari 40 pg/ml) atau kadar *D-dimer* yang tinggi, atau progresivitas kadar ferritin atau fibrinogen.<sup>5-7</sup>

Menurut Sinha *et al.*, pengaruh terbesar IL-6 pada pasien yang memasuki fase IIb, yaitu kondisi kritis dengan gejala dekompensasi respiratori.<sup>6</sup> Pada seri laporan kasus ini, dilaporkan pengalaman klinis penggunaan TCZ 80 mg intravena pada pasien COVID-19 hipoksemia berat yang sudah mendapat terapi standar, dengan jangka waktu pemberian TCZ yang bervariasi. Umumnya, pasien yang selamat mendapatkan TCZ saat fase II, dan dua pasien yang meninggal mendapat TCZ pada fase III. Pasien yang mendapat TCZ pada saat onset sakit

≤ 8 hari memberikan prognosis yang menjanjikan dengan 4 keberhasilan kasus dari 7 pasien dalam laporan kasus ini. Luaran pasien yang diberikan terapi TCZ dilampirkan pada tabel 1.

Magro *et al.* melaporkan beberapa studi retrospektif dan meta-analisis mengungkapkan bahwa peningkatan kadar IL-6 dan *C-Reactive protein* (CRP) berkorelasi dengan mortalitas pada kondisi yang berat dibanding sedang.<sup>5</sup> Pada laporan kasus ini, terdapat dua pasien yang meninggal dengan kadar CRP menetap >200 mg/L setelah pemberian TCZ. Penurunan kadar CRP pada pasien yang selamat secara signifikan digambarkan pada Gambar 1.

Limitasi pada laporan kasus ini, antara lain keterbatasan sediaan TCZ pada RS lini 3 sehingga tidak memungkinkan untuk pemberian dosis yang lebih besar dan parameter pemantauan IL-6 pra dan pasca terapi TCZ tidak dapat dilakukan karena keterbatasan sumber daya dan laboratorium khusus. Oleh karena itu, parameter pemantauan terapi dilakukan dengan pemeriksaan CRP sebagai marker inflamasi karena CRP sendiri yang merupakan reaktan akut yang diproduksi di hepar akan meningkat kadarnya akibat induksi oleh IL-6. Selain itu, sejak diselesaikannya pengambilan data laporan kasus ini, terapi COVID-19 telah banyak berkembang mengikuti pengetahuan-pengetahuan baru yang didapat selama perawatan pada pasien COVID-19 sehingga perlu adanya penelitian lanjutan.

## SIMPULAN

Penggunaan TCZ memberikan hasil perubahan klinis dan laboratorium pada beberapa pasien tetapi angka luaran untuk selamat masih perlu ditingkatkan lagi dan juga dipengaruhi oleh waktu yang tepat untuk pemberian TCZ, dukungan organ seperti oksigenasi, bantuan ventilator dan terapi standar COVID-19 lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Capra R, Rossi ND, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C. Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patient with COVID-19 Related Pneumonia. *Eur J Intern Med.*

- 2020;76:31-5.
2. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E. 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. *Autoimmunity Rev.* 2020; 19(7):102568.
  3. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1668-73.
  4. Alzghari SK, Acuna VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol.* 2020;127:104380.
  5. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is Interleukin-6 (IL-6) the 'Culprit Lesion' of ARDS Onset? What is There Besides Tocilizumab? *SGP130Fc. Cytokine X.* 2020;2(2):1000029.
  6. Sinha P, Mostaghim A, Bielick C. Early Administration of Interleukin-6 Inhibitors for Patients with Severe COVID-19 Disease is Associated with Decreased Intubation, Reduced Mortality, and Increased Discharged. *Int J Infect Dis.* 2020;99:28-33.
  7. Hoffmann F. Roche's Actemra Fails to Meet Phase III Goals in Covid-19 Patients. *Clinical trials arena.* 2020. Cited Januari 2021. Available from : <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/roche-actemra-covid-data/>