25° CONGRESSO NAZIONALE AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA 12 - 15 novembre 2026
Associazione Medici Endocrinologi

Efficacia terapeutica di Tocilizumab e Sirolimus rispetto al trattamento standard nell' Orbitopatia Basedowiana moderatamente grave e attiva: uno studio proof-of-concept

Colleo Alessandro[1], Corrias Silvia[1], Lai Francesca[1], Arba Aurora[1], Faa Giulia[1], Pigliaru Francesca[1], Corda Claudia[2], Lixi Filippo[2], Canu Gian Luigi[3], Ragno Erica[3], Mureddu Valentina[4], Cadeddu Arianna[4], Giannaccare Giuseppe[2], Boi Francesco[1], Lanzolla Giulia[1]

1 Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze mediche e Sanità pubblica – U.O. Endocrinologia, AOU Cagliari *2 Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze chirurgiche – S.C. Oculistica, AOU Cagliari*
3 Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze chirurgiche – Chirurgia polispecialistica, AOU Cagliari *4 Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Sanità pubblica – Farmacia ospedaliera, AOU Cagliari*

INTRODUZIONE e OBIETTIVI DELLO STUDIO

Il tocilizumab e il sirolimus si sono rivelati potenziali alternative terapeutiche per il trattamento della Graves' Orbitopathy (GO) moderatamente grave attiva.

Confrontare l'efficacia e la sicurezza del trattamento di prima linea con tocilizumab (TCZ), sirolimus e glucocorticoidi per via endovenosa più micofenolato mofetile (ivGCs+MMF) in pazienti affetti da GO moderatamente grave attiva.

Endpoint primario: Valutare la risposta globale della GO a 24 settimane, definita come miglioramento in ≥2 dei seguenti parametri nell'occhio più colpito, senza peggioramento funzionale o strutturale nell'occhio controlaterale:
- Riduzione di ≥2 mm della proptosi;
- Riduzione di ≥2 mm della rima palpebrale;
- Riduzione di ≥1 punti al CAS;
- Aumento ≥8° della duzione muscolare oculare.

Endpoint secondario: Valutare la percentuale di soggetti che hanno risposto al trattamento a 24 settimane e le variazioni rispetto al basale nei parametri di: GO-QoL e nelle caratteristiche oculari della GO, tra cui proptosi, CAS, motilità oculare e apertura palpebrale.

MATERIALI E METODI

Tabella 1. *Criteri di inclusione ed esclusione.*

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Adulti di sesso maschile e femminile di età 18-75 anni	Sight-threatening GO
Diagnosi di Graves disease (GD)	Precedente trattamento con qualsiasi farmaco immunosoppressore e/o farmaci biologici per qualsiasi indicazione negli ultimi 6 mesi
Eutiroidismo da almeno 12 settimane	Neoplasie
GO moderatamente grave attiva, non trattata	Gravidanza e allattamento

Sono stati valutati complessivamente 70 pazienti consecutivi con GO moderatamente grave attiva. I pazienti hanno ricevuto come trattamento di prima linea uno dei seguenti:
1) metilprednisolone per via endovenosa associato a micofenolato mofetile (ivGCs+MMF) (n=30; metilprednisolone: 500 mg/settimana per 6 settimane, seguito da 250 mg/settimana per 6 settimane; micofenolato mofetile: 1 g/die per 24 settimane);
2) sirolimus (n=20; 2 mg il giorno 1, seguito da 1 mg/die per 12 settimane);
3) tocilizumab (n=20; 8 mg/kg ogni 4 settimane per 4 mesi).

Sirolimus e tocilizumab sono stati somministrati quando il trattamento con ivGCs+MM era controindicato o rifiutato dai pazienti.

Tabella 2. *Caratteristiche popolazione studiata. I dati sono espressi come N (%), media (deviaz. standard) o mediana (IQR).*

Caratteristiche	TCZ (n=20)	Sirolimus (n=20)	ivGCs + MMF (n=30)	Valore di p
Sesso	Maschi: 1 (5); Femmine: 19 (95)	Maschi: 1 (5); Femmine: 19 (95)	Maschi: 4 (13.3); Femmine: 26 (86.6)	0.903
Età (anni)	46.01 (11.9)	44.9 (9.7)	47.5 (8.2)	0.865
Fumo	Non fumatori: 13 (65); Ex-fumatori: 4 (20); Fumatori: 3 (15)	Non fumatori: 11 (55); Ex-fumatori: 6 (30); Fumatori: 3 (15)	Non fumatori: 16 (53.3); Ex-fumatori: 8 (26.7); Fumatori: 6 (20)	0.477
Tempo dalla diagnosi di Ipertiroidismo (mesi)	26 (25–48)	44 (21–59)	25 (11–39)	0.245
Tempo dalla diagnosi di GO (mesi)	16 (13–30)	14 (7–27)	12 (5–32)	0.112
TSH (mU/L); VN: 0.4–4	1.67 (0.9–1.8)	1.08 (1–1.9)	1.54 (1.1–2)	0.854
FT3 (ng/L); VN: 2.7–5.7	4.00 (2.95–5.1)	4.24 (2.98–4.8)	3.9 (3.1–4.9)	0.971
FT4 (ng/dL); VN: 0.70–1.70	1.26 (0.93–1.62)	1.34 (0.99–1.51)	1.12 (0.95–1.47)	0.792
TRAb (UI/L); VN: <1.5	10.10 (2.39–28.07)	10.20 (5.19–18.25)	8.44 (4.80–19.60)	0.856
Esoftalmometria (mm)	23 (22–24)	23 (22–23)	23 (22–24)	0.439
Clinical Activity Score (punti)	4 (3–4)	4 (3–5)	4 (3–4)	0.366
Ampiezza della rima palpebrale (mm)	14 (12–16)	15 (13–16)	14 (12–15)	0.688
Diplopia (categorie)	Assente: 1 (5); Intermittente: 13 (65); Incostante: 4 (20); Costante: 2 (10)	Assente: 4 (20); Intermittente: 12 (60); Incostante: 4 (20); Costante: 0 (0)	Assente: 14 (46.7); Intermittente: 10 (33.3); Incostante: 4 (13.7); Costante: 2 (6.7)	0.102
Acuità visiva (decimali)	1 (0)	1 (0)	1 (0)	0.999

RISULTATI

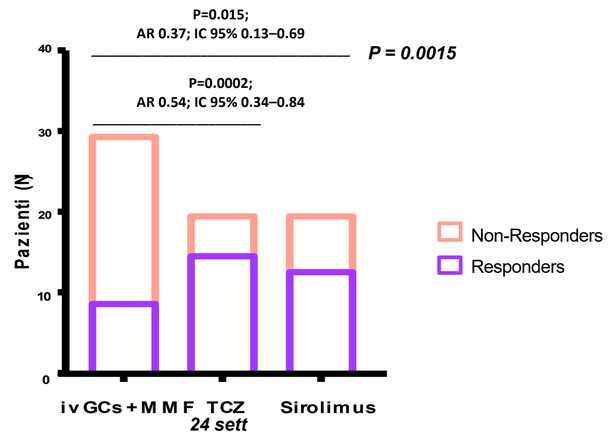


Figura 1. *Tasso di risposta globale della GO alla settimana 24 in base al gruppo di trattamento. Il tasso di risposta globale della GO era significativamente maggiore nei pazienti trattati con sirolimus o tocilizumab rispetto a quelli sottoposti al trattamento standard (ivGCs+MMF).*

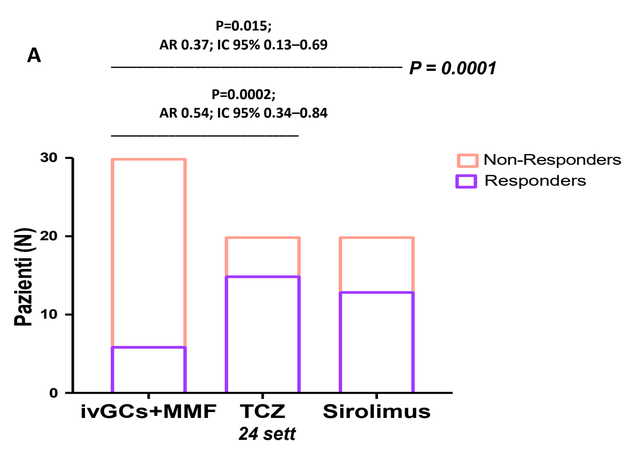


Figura 2. *Tasso di risposta della proptosi alla settimana 24 e variazione rispetto al basale in base al gruppo di trattamento. A) Il tasso di risposta della proptosi era significativamente maggiore nei pazienti trattati con sirolimus o tocilizumab rispetto a quelli sottoposti al trattamento standard (ivGCs+MMF). B) La riduzione media della proptosi alla settimana 24 era significativamente maggiore sia nel gruppo sirolimus (P=0.0008) sia nel gruppo tocilizumab (P<0.0001) rispetto al gruppo ivGCs+MMF.*

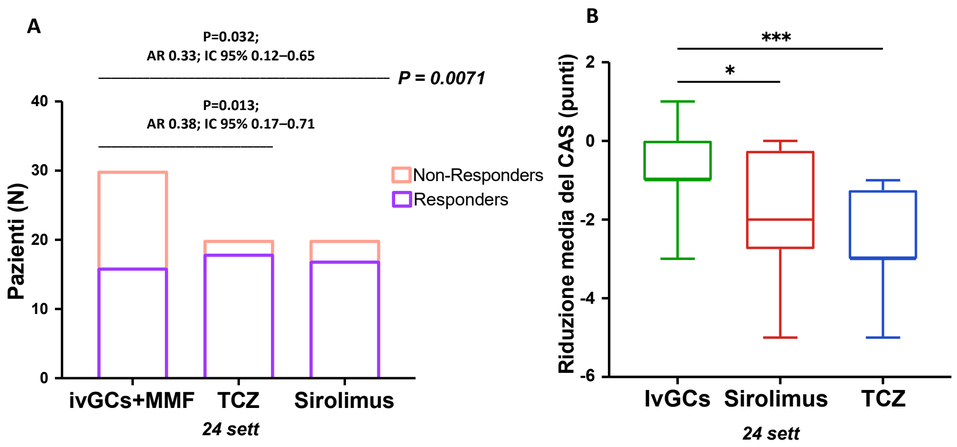


Figura 3. *Tasso di risposta del CAS a 24 settimane e variazione rispetto al basale in base al gruppo di trattamento. A) Il tasso di risposta del CAS era significativamente maggiore nei pazienti trattati con sirolimus o tocilizumab rispetto a quelli sottoposti al trattamento standard (ivGCs+MMF). B) La riduzione media del CAS alla settimana 24 era significativamente maggiore sia nel gruppo sirolimus (P=0.04) sia nel gruppo tocilizumab (P<0.0001) rispetto al gruppo ivGCs+MMF.*

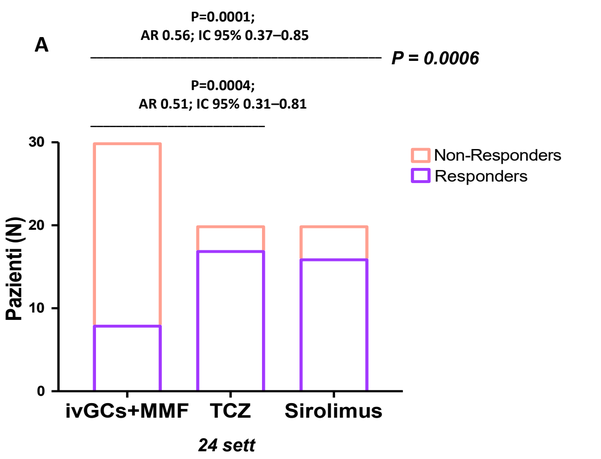


Figura 4. *Tasso di miglioramento della qualità di vita (QoL) alla settimana 24 e variazione rispetto al basale in base al gruppo di trattamento. A) Il tasso di risposta della QoL era significativamente maggiore nei pazienti trattati con tocilizumab o sirolimus rispetto a quelli sottoposti al trattamento standard (ivGCs+MMF). B) L'aumento medio della QoL era significativamente maggiore sia nel gruppo sirolimus (P=0.003) sia nel gruppo tocilizumab (P=0.0008) rispetto al gruppo ivGCs+MMF.*

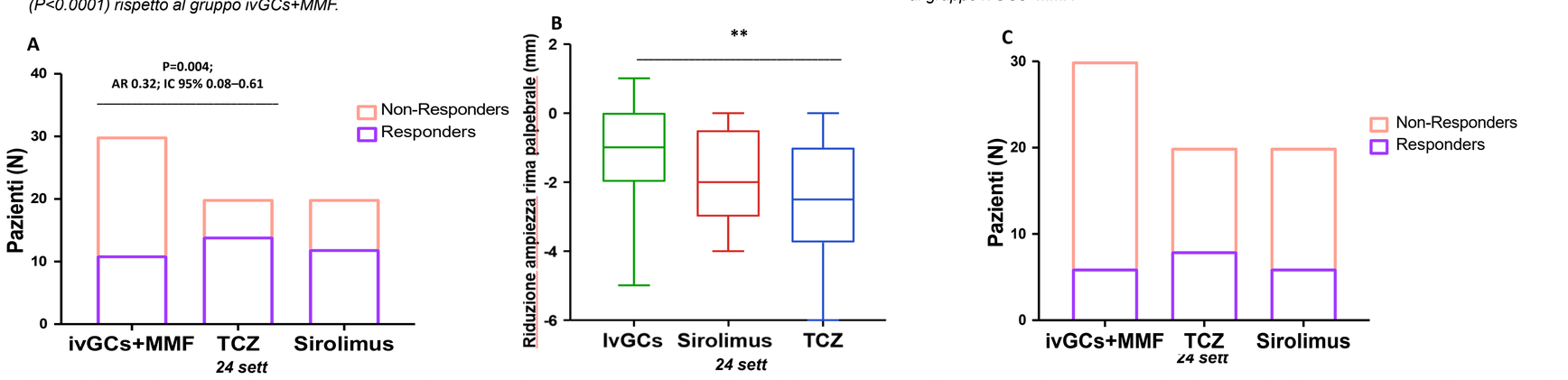
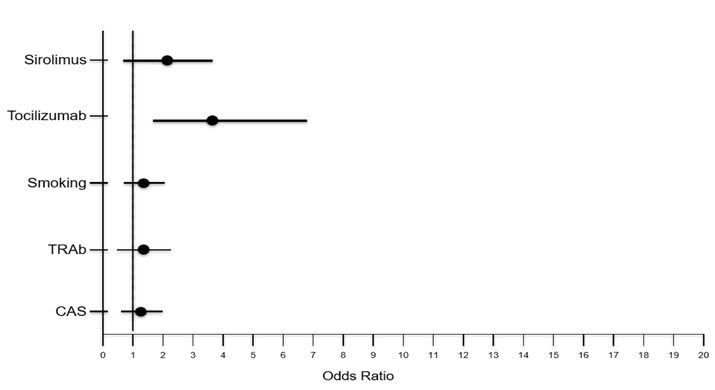


Figura 5. *Tasso di risposta dell'ampiezza della rima palpebrale e delle escursioni oculari alla settimana 24 e variazione rispetto al basale in base al gruppo di trattamento. A) Il tasso di risposta dell'ampiezza della rima palpebrale ha mostrato un significativo miglioramento nel gruppo trattato con tocilizumab, mentre non sono emerse differenze significative tra i pazienti trattati con sirolimus e i pazienti trattati con trattamento standard (ivGCS+MMF). B) La riduzione media dell'ampiezza della rima palpebrale era maggiore nel gruppo trattato con tocilizumab rispetto a chi ha eseguito terapia standard (ivGCs+MMF), mentre non sono emerse differenze significative dal confronto sirolimus e terapia standard (ivGCs+MMF). C) Il tasso di risposta delle escursioni oculari non differiva significativamente tra i diversi gruppi. D) L'aumento medio delle escursioni oculari era significativamente maggiore nei pazienti trattati con sirolimus (P=0.001) e tocilizumab (P=0.0005) rispetto a quelli sottoposti al trattamento standard (ivGCs+MMF).*



← ***Figura 6.*** *Analisi di regressione logistica multivariata dei predittori della risposta al trattamento. Forest plot che mostra gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% per i predittori della risposta al trattamento nell'analisi di regressione logistica multivariata. Il trattamento con tocilizumab (OR 3.80; IC 95% 1.65-6.88) e sirolimus (OR 2.16; IC 95% 0.58-3.99) è risultato associato a una maggiore probabilità di risposta della GO rispetto a ivGCs + MMF, indipendentemente dal CAS basale, dai livelli di TRAb e dall'abitudine al fumo.*

→ ***Tabella 3.*** *Eventi avversi presentati dai vari gruppi durante il trattamento.*

Eventi avversi	IvGCs + MMF	Sirolimus	TCZ
Malattie gastrointestinali	2	0	0
Disturbi ematologici (neutropenia, piastrinopenia)	0	1	2
Infezioni	2	1	0
Malattie cutanee	0	0	0
Malattie epatiche	2	0	
Malattie renali	0	0	0
Malattie cardiovascolari	3	0	0
Disturbi psichiatrici	1	0	0
Malattie metaboliche	1	1	0

CONCLUSIONI

Tocilizumab e sirolimus hanno dimostrato una maggiore efficacia rispetto a metilprednisolone per via EV più micofenolato mofetile, con profili di sicurezza comparabili e costi sostenibili.

Questi risultati evidenziano l'inibizione di IL-6 e la modulazione della via mTOR come approcci terapeutici promettenti per la GO.

CONTATTI

Dr. Alessandro Colleo – dottorcolleo@gmail.com
Dr.ssa Giulia Lanzolla – giulia.lanzolla@unica.it