

Antonio Consiglio, Mariarosanna De Fina, Mirna Magnani, Barbara Andria, Janette Monzillo, Rossella Centola, Valeria Sgarbi, Daniela Scala

Area SIFO Informazione Scientifica, Educazione e Informazione Sanitaria

Covid-19: panoramica generale e trattamento con tocilizumab

INTRODUZIONE

Il Coronavirus 2 responsabile della sindrome respiratoria acuta severa (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*, SARS-CoV-2) è un nuovo ceppo di coronavirus, di recente individuazione, mai identificato in precedenza nell'uomo e rilevato per la prima volta a Wuhan, capoluogo della provincia centro-orientale cinese dell'Hubei. Nel mese di Dicembre 2019, le Autorità Sanitarie della Cina hanno segnalato lo sviluppo di un focolaio epidemico di casi di polmonite atipica ad eziologia sconosciuta proprio nella città di Wuhan.^{1,2} Molti dei casi iniziali sono stati correlati alla frequentazione del mercato all'ingrosso del pesce della città, dove sono in vendita anche animali selvatici di specie disparate, utilizzati a scopo alimentare. Il 9 Gennaio 2020, il *Center for Disease Control* cinese ha comunicato pubblicamente l'identificazione dell'agente causale: un nuovo coronavirus, dapprima denominato in via provvisoria 2019-nCoV, ed in seguito, l'11 Febbraio 2020, ufficialmente designato come SARS-CoV-2 dall'International Committee on Taxonomy of Viruses, sequenziato e messo a disposizione della comunità scientifica; da quest'ultima è successivamente arrivata la conferma della possibilità di trasmissione interumana del virus.^{3,4} La patologia ad esso associata è stata ufficialmente definita con l'acronimo COVID-19, ovvero *CoronaVirus Disease-19*.⁵ I primi due casi di infezione da SARS-CoV-2 in Italia sono stati una coppia di turisti cinesi partiti da Wuhan prima del blocco dei voli, mentre il terzo caso ha interessato uno dei 56 italiani rientrati da Wuhan, che ha manifestato sintomi simil-influenzali durante il periodo di quarantena trascorso, come da prassi, nella Città militare della Cecchignola. Il 21 Febbraio 2020 si sono registrati per la prima volta in Italia casi di trasmissione locale del virus. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha confermato il primo caso risultato positivo all'Ospedale Sacco di Milano, un trentottenne ricoverato all'Ospedale di Codogno (Lodi) affetto da una grave compromissione della funzionalità respiratoria. A partire dal caso *uno* (poiché di fatto il paziente zero in Italia sembra non essere mai stato individuato) si è verificato un incremento esponenziale dei contagi, che ha interessato in particolare il Nord del Paese ed alcune regioni del Centro, e che ha indotto l'attuazione di misure contenitive, da parte delle Autorità, con validità sull'intero territorio nazionale. L'11 Marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che l'infezione da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 può essere a tutti gli effetti configurata come una pandemia, in considerazione dei quasi trecentomila casi identificati a livello internazionale.⁶

L'adozione dei recenti provvedimenti restrittivi nel territorio nazionale non è stata determinata tanto dalla letalità del virus, quanto dalla difficoltà del Servizio Sanitario Nazionale nel riuscire a fronteggiare l'impatto di una così rapida diffusione del SARS-CoV-2, sia in termini di disponibilità di un adeguato numero di posti letto in terapia intensiva, sia di personale sanitario e parasanitario adeguatamente preparato e formato per l'emergenza, oltre che per quanto concerne la fornitura di Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), riservati in prima istanza

ai soggetti esposti in prima linea al contagio. In pochissimi giorni, ci si è trovati a fronteggiare l'emergenza mediante la rapida riapertura degli ospedali costretti alla chiusura negli anni precedenti, a causa dei tagli progressivi ai budget regionali, e tramite la realizzazione da zero di strutture modulari pre-allestite, strategie mirate entrambe ad ampliare e potenziare i reparti di terapia intensiva. In breve tempo, ci si è trovati nella condizione di dover reclutare quanto più personale possibile tra infermieri, operatori socio-sanitari, medici (in quiescenza o neo-laureati in medicina e chirurgia, abilitati all'esercizio della professione medica e iscritti agli ordini professionali) e farmacisti ospedalieri, tutti chiamati a seguire un addestramento specializzato per fronteggiare l'emergenza respiratoria in terapia intensiva.

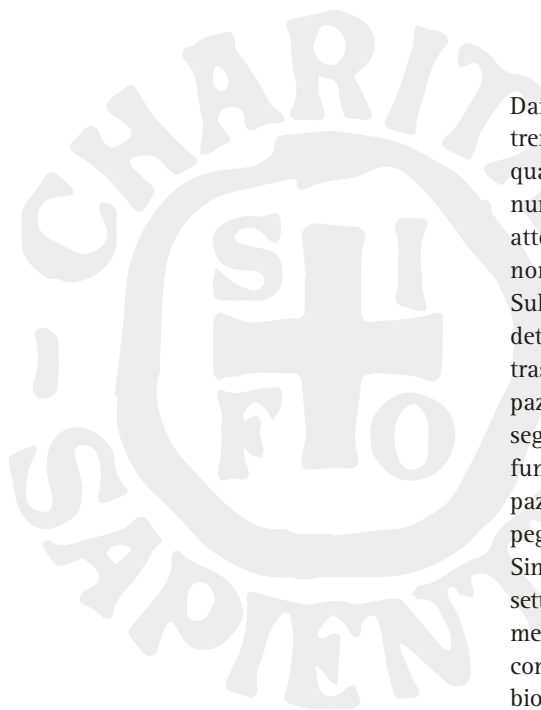
EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

In Italia, fino al 7 Aprile 2020, il Ministero della Salute rendeva noti 135.586 casi accertati di infezione da SARS-CoV-2. Nella Tabella 1 vengono riportati il numero di soggetti positivi (suddivisi, a loro volta, in ricoverati con sintomi, ricoverati in terapia intensiva, soggetti in isolamento domiciliare), a cui si aggiungono i dimessi/guariti e i deceduti.⁷

Tabella 1. Soggetti positivi al nCoV-19. Dati aggiornati al 7 Aprile 2020. Fonte: Ministero della Salute.

Regione	AGGIORNAMENTO 07/04/2020 ORE 17.00							
	POSITIVI AL nCoV				DIMESSI/ GUARITI	DECEDUTI	CASI TOTALI	TAMPONI
	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi				
Lombardia	11.833	1.305	15.205	28.343	14.498	9.484	52.325	159.331
Emilia Romagna	3750	366	8932	13.048	2.597	2.180	17.825	75.191
Piemonte	3.553	432	6.719	10.704	1.320	1.319	13.343	44.121
Veneto	1579	297	8089	9.965	1.265	695	11.925	153.542
Toscana	1087	263	4077	5.427	377	369	6.173	56.651
Marche	962	139	2637	3.738	342	630	4.710	16.619
Liguria	1090	156	1966	3.212	925	620	4.757	16.579
Lazio	1229	192	1944	3.365	546	238	4.149	48.874
Campania	603	103	2059	2.765	167	216	3.148	25.779
Trento	360	78	1452	1.890	342	244	2.476	12.030
Puglia	615	93	1429	2.137	168	209	2.514	23.149
Friuli V.G.	185	44	1.150	1.379	610	164	2.153	23.536
Sicilia	562	73	1.224	1.859	113	125	2.097	24.857
Abruzzo	337	67	1.087	1.491	136	172	1.799	14.904
Bolzano	325	64	912	1.301	336	174	1.811	17.761
Umbria	157	41	648	846	368	49	1.263	13.274
Sardegna	122	26	673	821	62	52	935	7.680
Calabria	169	14	550	733	40	60	833	14.072
Valle d'Aosta	118	17	458	593	142	100	835	2.754
Basilicata	47	17	201	265	12	14	291	3.160
Molise	35	5	145	185	26	13	224	1.581
TOTALE	28.718	3.792	61.557	94.067	24.392	17.127	135.586	755.445

ATTUALMENTE POSITIVI	94.067
TOTALE GUARITI	24.392
TOTALE DECEDUTI	17.127
CASI TOTALI	135.586



Dai dati si evince che il tasso di mortalità in Italia è pari a circa il 12,6%, con un trend che, rispetto ai quindici giorni precedenti, si mostra in decremento sia per quanto riguarda il numero di pazienti ricoverati in terapia intensiva, sia per il numero di decessi; segnale, questo, che i diversi provvedimenti restrittivi messi in atto dal 9 Marzo 2020 stanno sortendo il loro effetto, anche se la strada verso la normalizzazione della situazione è ancora lunga.

Sulla base dei dati epidemiologici è stata inoltre studiata ed ufficialmente determinata l'effettiva via di trasmissione interpersonale dell'agente virale, trasmissione che avviene per via respiratoria mediante contatto diretto con pazienti infetti o, più raramente, con superfici contaminate, e comunque in seguito ad inalazione di secreti respiratori contaminati (goccioline, *droplets*), che fungono da vettori del virus.⁸ È stato inoltre rilevato che la maggior parte dei pazienti affetti da COVID-19 ha sviluppato polmonite potenzialmente in grado di peggiorare, in maniera repentina, in insufficienza respiratoria.⁹

Sintomi comunemente rinvenibili, anche se non nell'immediato, bensì circa una settimana dopo il contagio, comprendevano febbre, tosse secca, mialgia ed astenia, mentre uno studio ha riportato come i risultati di TAC toraciche effettuate su pazienti con polmonite da COVID-19 presentassero una serie di anomalie.¹⁰ Nei campioni biotici prelevati dal tessuto polmonare di un paziente deceduto a causa di gravi complicanze respiratorie conseguenti ad infezione da nCov-2 (*new CoronaVirus-2*), in seguito ad esame istologico, è stato rinvenuto un esteso danno alveolare bilaterale, accompagnato dalla presenza di essudati cellulari fibromixoidi; in entrambi i polmoni, inoltre, sono stati rilevati linfociti infiammatori mononucleati.¹¹

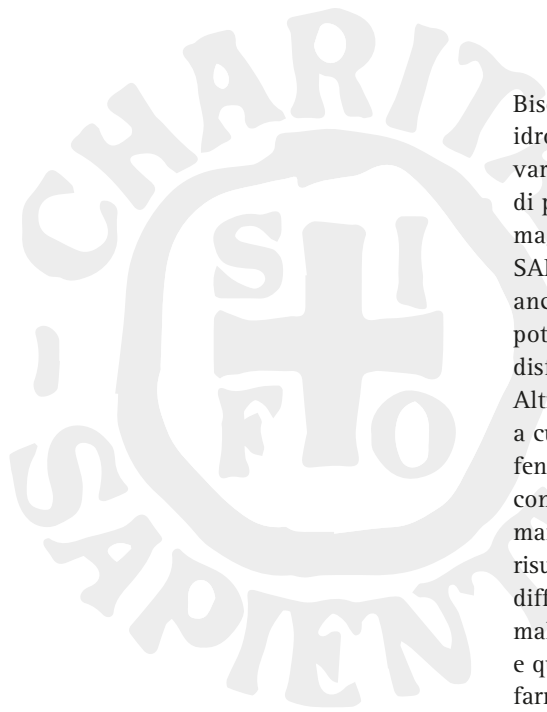
I soggetti più colpiti sono, come evidenziato dall'OMS, i pazienti fragili, affetti da più patologie, che potrebbero incorrere in ricoveri frequenti in terapia intensiva ed eventuale intubazione, tra cui i pazienti oncologici.¹² Una recente analisi su 1.590 pazienti COVID-19, distribuiti in 575 ospedali in Cina, evidenzia come essi risultano più a rischio rispetto agli altri (39% vs 8%; $p=0.0003$) di incorrere nella malattia COVID-19.^{13,14}

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Attualmente, non sono disponibili vere e proprie strategie terapeutiche finalizzate al contrasto del nuovo coronavirus. L'OMS e le Linee Guida sull'assistenza ai pazienti indicano solo terapie di supporto come, ad esempio, l'ossigeno-terapia, la somministrazione di fluidi e l'uso empirico di antibiotici per trattare eventuali co-infezioni batteriche.¹⁵

In Cina, e successivamente anche in Italia, in Francia, in Spagna e in molti altri Paesi, un gran numero di pazienti ha ricevuto e riceve terapie *off-label* e in regime di uso compassionevole, che prevedono l'utilizzo di farmaci come cloroquina, idrossicloroquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirina, interferone, plasma di convalescenza, steroidi e inibitori dell'Interleuchina-6 (IL-6), usati in modo empirico sulla base delle loro attività farmacologiche in vitro, delle proprietà antiinfiammatorie e/o del loro meccanismo d'azione.¹⁶

Sebbene più molecole abbiano mostrato un'azione atta a contrastare la replicazione di diverse specie virali appartenenti alla famiglia dei coronavirus, allo stato attuale non esiste ancora alcuna evidenza scientifica e/o clinica che ne dimostri l'efficacia e la sicurezza nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19. Per tale ragione, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato numerosi studi interventistici che prevedono la somministrazione di farmaci attivi in vitro contro SARS-CoV-2.¹³



Bisogna però tenere in considerazione che farmaci come cloroquina, idrossicloroquina, azitromicina e lopinavir-ritonavir sono correlati ad una varietà di eventi avversi gravi (prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta, epatite, pancreatite acuta, neutropenia ed anafilassi), e dato che la maggior parte dei pazienti deceduti in seguito all'aggravarsi dell'infezione da SARS-CoV-2 presentava, oltre ad un'età avanzata (generalmente >65 anni), anche comorbilità cardiovascolari, i farmaci precedentemente menzionati potrebbero aver potenzialmente aumentato il rischio di insorgenza di disfunzioni cardiache fatali.

Altre problematiche correlate ad essi e, in particolar modo, all'impiego *off-label* a cui il clinico valuta di ricorrere per combattere SARS-CoV-2, comprendono fenomeni infiammatori a livello epatico e danni a livello midollare, con conseguente rispettiva insorgenza di epatite e neutropenia. Essendo queste ultime manifestazioni cliniche associate anche al processo patogenetico di COVID-19, risulta effettivamente molto complesso, se non addirittura impossibile, il poter differenziare gli effetti avversi correlati al farmaco dalle manifestazioni della malattia stessa, specialmente nella pratica clinica, in condizioni non sperimentali, e quindi in assenza di un gruppo di controllo. L'uso compassionevole di farmaci non previamente approvati per uso clinico (ad es. remdesivir) potrebbe determinare la comparsa di gravi effetti avversi, mai rilevati in precedenza a causa del numero molto ridotto di pazienti esposti.

L'impiego di steroidi per via endovenosa è stato associato alla ritardata clearance dei coronavirus MERS-CoV e SARS-CoV, sia nel sangue che nei polmoni, nonché ad un aumento significativo del rischio di mortalità e infezioni secondarie in pazienti con influenza. D'altro canto, gli inibitori dell'IL-6 possono causare immunosoppressione ancora più profonda rispetto agli steroidi, aumentando il rischio di sepsi, polmonite batterica, perforazione gastrointestinale ed epatotossicità. Nonostante i potenziali danni provocati da steroidi e inibitori dell'IL-6, essi vengono somministrati in diversi Paesi a pazienti colpiti da COVID-19.^{17, 18}

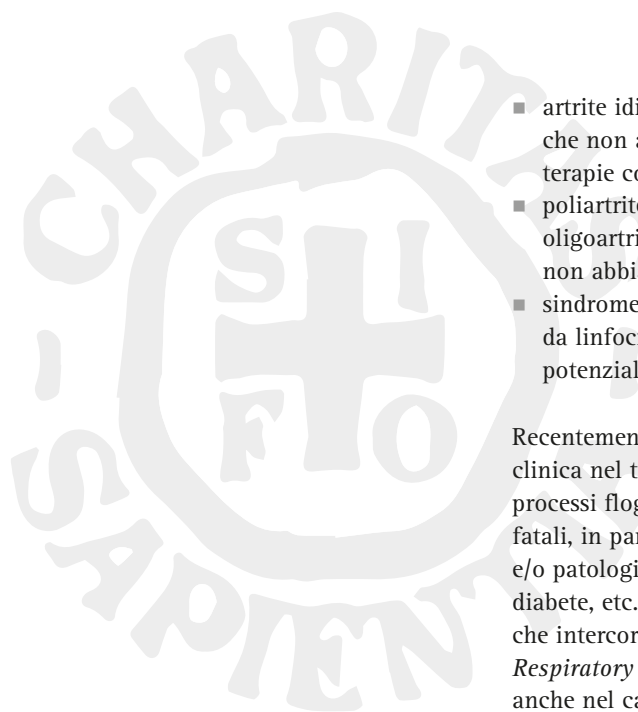
La scelta di impiegare gli inibitori dell'IL-6, *in primis* Tocilizumab (TCZ), ha un razionale che affonda le sue radici in uno studio di microbiologia genetica condotto in Cina nel 2012 da Yan Li e colleghi, che hanno dimostrato come una vera e propria "tempesta citochinica" intervenga nella patogenesi della SARS, caratterizzata da un massivo rilascio di citochine pro-infiammatorie, tra le quali sono annoverate specialmente l'IL-6, il fattore di necrosi tumorale α (*Tumor Necrosis Factor- α* , TNF- α) e l'interleuchina 12 (IL-12).¹⁹

TCZ è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di legarsi in modo aspecifico ai recettori dell'IL-6 sia solubile (sIL-6R) che di membrana (mIL-6R), dimostrando di inibire i segnali da essi mediati.

IL-6 è una citochina pleiotropica multifunzionale ad azione prevalentemente pro-infiammatoria, secreta da tutte le cellule stromali e dalle cellule del sistema immunitario, come i linfociti T, i linfociti B, i macrofagi, i monociti, le cellule dendritiche e i mastociti; essa è inoltre prodotta da cellule non linfocitarie, come i fibroblasti, le cellule endoteliali, i cheratinociti, le cellule del Mesangio glomerulare e le cellule tumorali.

TCZ è indicato per le seguenti condizioni cliniche:

- artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con metotrexato (MTX);
- AR da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più Farmaci Antireumatici Modificanti la Malattia (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDS) o anti-TNF;



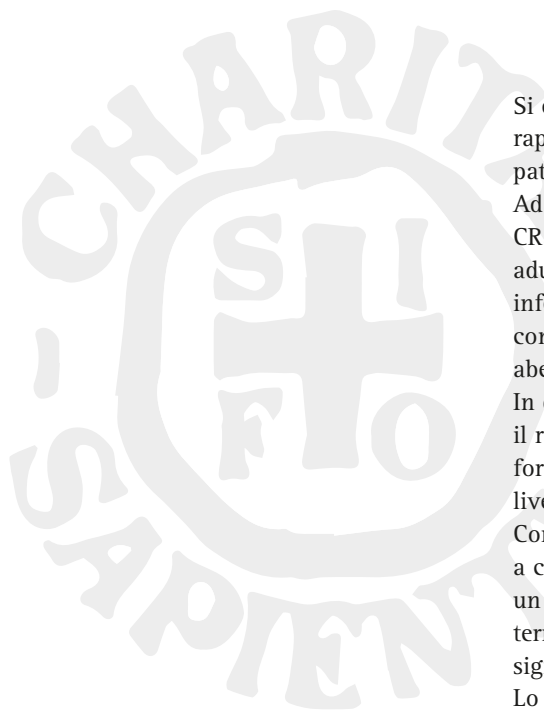
- artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti con età ≥ 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedenti terapie con FANS o corticosteroidi sistemici;
- poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa), in combinazione con MTX, in pazienti di età ≥ 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX;
- sindrome da rilascio di citochine (*cytokine release syndrome*, CRS) indotta da linfociti CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies*) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età ≥ 2 anni.²⁰

Recentemente, TCZ si è rivelato un'opzione terapeutica di notevole rilevanza clinica nel trattamento di pazienti gravi affetti da COVID-19 e nel contrasto dei processi flogistici polmonari conseguenti all'infezione da nCov-2 potenzialmente fatali, in particolare per individui anziani (adulti ≥ 65 anni) con comorbidità e/o patologie pregresse (es. cardiopatie, neoplasie, disordini neuro-metabolici, diabete, etc.), o in pazienti immunocompromessi.²¹ Analogamente ai cambiamenti che intercorrono nel pattern infiammatorio della SARS e della *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS, ovvero sindrome respiratoria medio-orientale), anche nel caso di pazienti gravi affetti da COVID-19, ricoverati nelle unità di terapia intensiva, sono stati rilevati aumenti paragonabili di citochine, quali IL-6, IL-2, IL-7 e IL-10, oltre che di fattore stimolante le colonie granulocitarie (*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF), proteina interferone γ -inducibile (*interferon- γ -inducible protein*, IP-10), proteina chemoattrattiva dei monociti (*monocyte chemoattractant protein*, MCP-1), proteina infiammatoria macrofagica 1-alfa (*macrophage inflammatory protein 1 alpha*, MIP1A) e TNF- α . Queste evidenze confermano un sovvertimento in positivo dei livelli dei fattori pro-infiammatori, correlato nella sua entità alla gravità del decorso clinico e alla prognosi della patologia infettiva.^{22,23}

Più nello specifico, in seguito all'infezione virale, IL-6 viene rilasciata in particolar modo dalle cellule dendritiche e dai macrofagi del sistema immunitario innato.

Il recettore di IL-6 si presenta in due forme: recettore *membrane-bound*, ovvero legato alla membrana cellulare (mIL-6R), e recettore in forma solubile (sIL-6R). Una volta secreta, IL-6 si lega ad sIL-6R, presente sulla superficie di varie cellule, fino a formare un complesso che si lega a sua volta alla glicoproteina ubiquitaria gp-130. Viene in questo modo portata a compimento la trasduzione del segnale, con il conseguente innesco di una serie di processi flogistici: produzione della proteina *Vascular-Endothelial Growth Factor* (VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare) da parte dei fibroblasti, che innesca un aumento della permeabilità dei vasi stessi; produzione di proteine pro-infiammatorie e pro-coagulanti nel fegato; produzione di anticorpi diretti contro il virus da parte dei linfociti B; attivazione dei linfociti Th17, in grado di attaccare ed eliminare le cellule infettate dal virus.²⁴⁻²⁷

Nel processo che porta all'insorgenza di COVID-19, cellule-T aberranti patogeniche e monociti infiammatori vengono rapidamente attivati, innescando la produzione incontrollata dei suddetti mediatori dell'infiammazione; in particolare, è stato stimato il ruolo preponderante, nello sviluppo della tempesta citochinica, di due fattori chiave: G-CSF e IL-6. La loro azione comporta, in prima istanza, danni estesi al parenchima polmonare, con conseguente disfunzione generalizzata degli scambi sangue-gas a livello dei capillari alveolari; nello specifico, si verifica un'irregolare diffusione dell'ossigeno che, perdurando, comporta problematiche potenzialmente letali, tra cui fibrosi polmonare ed insufficienza d'organo (i.e. insufficienza respiratoria).^{28,29}



Si è supposto, quindi, che l'interferenza dell'attività di IL-6 avrebbe potuto rappresentare una potenziale strategia terapeutica per contrastare il decorso patologico del COVID-19 in stadio grave e critico.

Ad Agosto 2017, l'FDA ha autorizzato l'utilizzo del TCZ per il trattamento della CRS indotta dal recettore dell'antigene chimerico T-cell (CAR-T) nei pazienti adulti e nei pazienti pediatrici. L'impiego di TCZ nei pazienti complessi con infezione da SARS-CoV-2 è giustificato da livelli elevati di espressione dell'IL-6 conseguenti a CRS, che induce una risposta immunitaria dell'ospite eccessiva e aberrante, associata a una sindrome da stress respiratorio acuto.

In qualità di anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato in grado di legare il recettore umano dell'IL-6, TCZ presenta un alto grado di affinità sia per la forma membranaria che per quella solubile del recettore e blocca su entrambi i livelli l'azione pro-infiammatoria mediata dall'interleuchina.

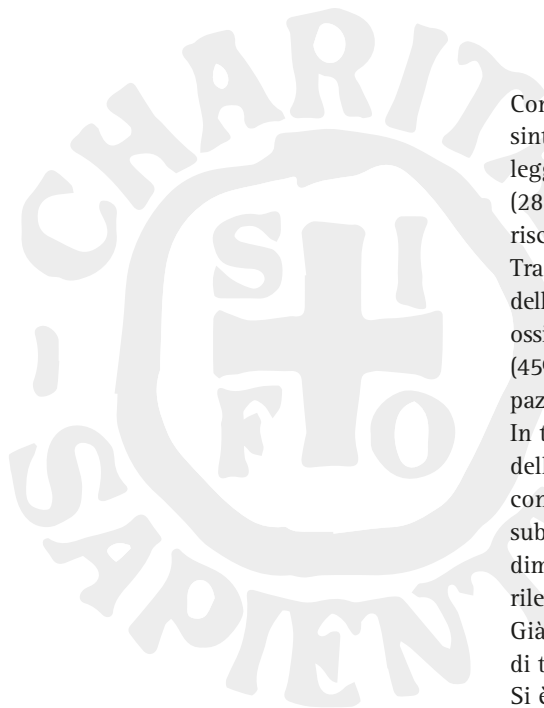
Comunemente impiegato per il trattamento di patologie infiammatorie croniche a carattere autoimmunitario, *in primis* l'artrite reumatoide, TCZ ha dimostrato un buon grado di tollerabilità, sulla base dei risultati di test di tossicità a lungo termine condotti su animali; al contempo, non sono state osservate anomalie significative in altri studi clinici o in seguito a valutazioni istopatologiche.^{30, 31} Lo studio retrospettivo di Xiaoling Xu e colleghi si è riproposto di analizzare l'efficacia di TCZ nel trattamento di 21 pazienti COVID-19 gravi o critici, tra il 5 ed il 14 Febbraio 2020, a conferma dell'effettivo ruolo centrale di IL-6 nella patogenesi di tale malattia, e della possibilità di annoverare l'anticorpo in questione come bersaglio molecolare, la cui inibizione risultasse funzionale a contrastarne il decorso.³²

La gravità e la criticità della malattia sono state determinate sulla base di criteri definiti dal Protocollo di Diagnosi e Trattamento della Polmonite da Nuovo Coronavirus, elaborato dalla Commissione Nazionale della Sanità della Repubblica Popolare Cinese.³³

La diagnosi di severità è stata definita con l'instaurarsi di una delle seguenti condizioni: frequenza respiratoria ≥ 30 atti respiratori al minuto; saturazione dell'ossigeno ematico (SpO₂) $\leq 93\%$ con inalazione di aria in ambiente chiuso; rapporto tra pressione di ossigeno arterioso (PaO₂) e frazione di ossigeno inspirata (FiO₂) ≤ 300 mmHg. Un caso critico veniva stabilito col sopraggiungere di una o più delle seguenti condizioni, che comportavano il ricovero in reparto di terapia intensiva: insufficienza respiratoria grave tale da richiedere la ventilazione meccanica, shock respiratorio, concomitanza di ulteriori insufficienze d'organo.

In accordo al succitato protocollo, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento standard comprendente lopinavir, metilprednisolone, altri farmaci per l'attenuazione della sintomatologia ed ossigenoterapia, con l'aggiunta di TCZ al dosaggio di 400 mg in un'unica somministrazione mediante flebo endovenosa. Durante la terapia, per ciascun paziente venivano registrati i parametri clinici più rilevanti, come ad esempio temperatura corporea e saturazione dell'ossigeno, con esecuzioni ripetute di conte leucocitarie complete. Inoltre, sempre per ciascuno di essi, veniva eseguita una tomografia computerizzata all'arruolamento ed una settimana dopo l'inizio del trattamento con TCZ.

Diciassette pazienti (81%) si presentavano in condizioni gravi, mentre i restanti 4 in condizioni critiche; tra di essi, 5 pazienti hanno avuto un trascorso di esposizione al bacino di Wuhan, e per 6 è stata invece accertata l'interazione con pazienti COVID-19 positivi. Diciotto pazienti hanno ricevuto TCZ una sola volta, mentre a 3 pazienti è stata somministrata la stessa dose di 400 mg una seconda volta a causa del sopraggiungere di un episodio febbrile entro dodici ore dalla prima somministrazione.



Come primo sintomo, tutti i pazienti hanno presentato febbre, mentre i restanti sintomi, in ordine di frequenza di insorgenza, sono stati: tosse secca (66,7%), leggero accumulo di catarro bianco (42,9%), spossatezza (28,6%) e dispnea (28,6%); solo 4 pazienti hanno presentato nausea, mentre solo di rado sono stati riscontrati rinorrea e dolore toracico.

Tra tutti i pazienti, è stato rilevato un intervallo mediano di sei giorni, dall'onset della febbre all'insorgenza di dispnea; per 20 pazienti è stato necessario ricorrere ad ossigenoterapia, nello specifico terapia con ossigeno ad elevato flusso per 9 pazienti (45%), utilizzo di cannula nasale in 7 pazienti (35%) e di maschera per O₂ in 1 paziente (5%), ventilazione non invasiva per 1 (5%) ed invasiva per 2 pazienti (10%).

In tutti i pazienti si sono presentate anomalie alla TAC toracica, la principale delle quali consisteva nella formazione di opacizzazioni simili a placche di consolidamento focale, principalmente distribuite nelle regioni periferiche sub-pleuriche dei polmoni, con tendenza, in tutti i 21 pazienti, all'incremento dimensionale durante i primi sette giorni in seguito a ricovero. Non sono state rilevate perdite di liquido pleurico, nodi mediastinici o emboli polmonari centrali.

Già durante il primo giorno di trattamento con TCZ, la temperatura corporea di tutti i pazienti si è significativamente normalizzata, ed è rimasta stabile.

Si è inoltre ridimensionata la sintomatologia clinica nei giorni successivi, ed un paziente non ha più avuto necessità di ossigenoterapia. Per 15 pazienti è diminuito l'apporto di ossigeno dal 15-20% al 70%, mentre per uno di essi non è stato più necessario l'utilizzo del ventilatore già durante il primo giorno successivo alla somministrazione dell'anticorpo. Un paziente critico è stato sottoposto a procedura di estubazione tracheale ed ha ripreso conoscenza il quinto giorno dall'inizio della terapia, mentre per un altro, precedentemente sottoposto a ventilazione invasiva, sono stati ridotti i parametri del ventilatore, con buone prospettive di interruzione in breve tempo della ventilazione meccanica.

È stato inoltre riscontrato un significativo cambiamento del valore percentuale di linfociti e di livelli di CRP (C-reactive protein, proteina C reattiva) nella maggior parte dei pazienti, e sempre in seguito a trattamento con TCZ, il tempo medio di ospedalizzazione è stato di $13,5 \pm 3,1$ giorni. Non ci sono state segnalazioni di infezioni polmonari successive e di peggioramento clinico o decesso. Durante il trattamento con TCZ, infine, non sono state riscontrate reazioni avverse.³²

Lo studio retrospettivo condotto da Liu Pan e colleghi ha valutato l'efficacia del TCZ in 15 pazienti (età media 73 anni) affetti da SARS-CoV-2.³⁴ Dopo il trattamento con TCZ, a dosaggio compreso tra 80 mg a 600 mg, i livelli sierici di IL-6, inizialmente compresi tra 16,4 e 627,1 pg/mL, risultavano nettamente diminuiti nella maggior parte dei pazienti. Il livello sierico di IL-6, nel 66,7% dei pazienti, dopo un picco iniziale, è diminuito drasticamente. Nel 33,3% dei pazienti, che versavano in condizioni critiche e per i quali si è verificato il fallimento terapeutico, è stato osservato un aumento persistente e drammatico di IL-6. Dallo studio emerge, inoltre, come il paziente moderatamente malato con un livello estremamente alto di IL-6, quasi 90 volte più elevato rispetto al normale, potrebbe trarre beneficio dalla terapia TCZ ripetitiva. Tuttavia, sembra che ripetere la dose con frequenza giornaliera, a giorni alterni oppure ogni 3 giorni, da due a tre cicli in totale, possa rivelarsi sensato in questi pazienti critici o con un livello estremamente alto di IL-6. Gli autori concludono che, considerando la lunga emivita di TCZ, la spiccata affinità di legame e la capacità di saturazione dei recettori, la dose di TCZ potrebbe essere ridotta in caso di ripetute somministrazioni.³⁴

Lo studio retrospettivo condotto da Liu Pan e colleghi ha valutato l'efficacia del TCZ in 15 pazienti (età media 73 anni) affetti da SARS-CoV-2.³⁴ Dopo il trattamento con TCZ, a dosaggio compreso tra 80 mg a 600 mg, i livelli sierici di IL-6, inizialmente compresi tra 16,4 e 627,1 pg/mL, risultavano nettamente diminuiti nella maggior parte dei pazienti. Il livello sierico di IL-6, nel 66,7% dei pazienti, dopo un picco iniziale, è diminuito drasticamente. Nel 33,3% dei pazienti, che versavano in condizioni critiche e per i quali si è verificato il fallimento terapeutico, è stato osservato un aumento persistente e drammatico di IL-6. Dallo studio emerge, inoltre, come il paziente moderatamente malato con un livello estremamente alto di IL-6, quasi 90 volte più elevato rispetto al normale, potrebbe trarre beneficio dalla terapia TCZ ripetitiva. Tuttavia, sembra che ripetere la dose con frequenza giornaliera, a giorni alterni oppure ogni 3 giorni, da due a tre cicli in totale, possa rivelarsi sensato in questi pazienti critici o con un livello estremamente alto di IL-6. Gli autori concludono che, considerando la lunga emivita di TCZ, la spiccata affinità di legame e la capacità di saturazione dei recettori, la dose di TCZ potrebbe essere ridotta in caso di ripetute somministrazioni.³⁴

In letteratura vengono riportati, però, anche casi di reazioni avverse gravi occorse nei pazienti COVID-19 trattati con TCZ.

Rilevante dal punto di vista della sicurezza della terapia risulta il case report pubblicato da Rabdel Jared e colleghi. Gli autori evidenziano due casi di pazienti

con sindrome da rilascio di CRS correlata a COVID-19 trattati con TCZ, entrambi progrediti in linfoistiocitosi emofagocitica secondaria (sHLH), con insorgenza in uno di essi di miocardite virale.³⁵

CONCLUSIONI

L'emergenza legata al SARS-CoV-2 rappresenta una sfida per il Governo e il Sistema Sanitario Nazionale, per gli operatori sanitari e per i cittadini tutti. Ognuno di questi soggetti è chiamato a svolgere un ruolo fondamentale: ai primi spettano le responsabilità di assumere scelte che rivestono l'ambito economico, sociale ed igienico-sanitario del Paese e che ricadono su milioni di persone, ai secondi l'onere di assistere in condizioni di sicurezza i pazienti, portandoli alla guarigione o accompagnandoli all'*exitus*, agli ultimi spetta il dovere di rispettare le disposizioni precauzionali previste dalle Autorità Sanitarie, finalizzate al contenimento del contagio. La pandemia da SARS-CoV-2 deve, infine, ci dovrebbe far riflettere in vista di una maggiore responsabilità verso noi stessi, nella consapevolezza dell'importanza che riveste il nostro pianeta e le forme di vita che lo popolano.³⁶ Il fondamento logico per l'uso del TCZ in pazienti COVID-19 si basa sulla comprensione del ruolo dell'IL-6, nonché sull'esperienza dell'uso terapeutico nel trattamento della sindrome da rilascio di citochine causata da recettori dell'antigene chimerico reindirizzante le cellule T.³⁴ Il meccanismo d'azione di TCZ suggerisce un modo per smorzare e arrestare quella risposta infiammatoria che potrebbe comportare la necessità di interventi medici più estremi, come la ventilazione meccanica, oltre che un maggiore rischio di lesioni croniche e morte.

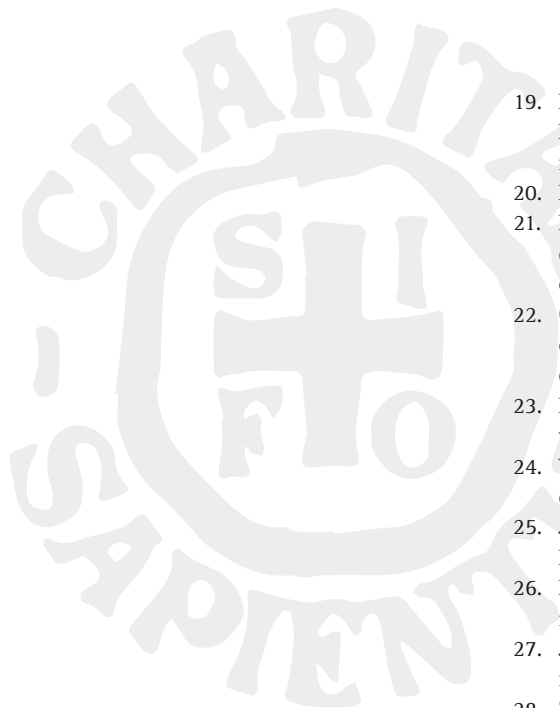
Nonostante in tutto il mondo siano stati avviati numerosi studi clinici che hanno previsto il trattamento dei pazienti COVID-19 con TCZ, il numero dei pazienti trattati ed i risultati fino ad ora ottenuti sono ancora troppo ristretti per comprenderne pienamente sia i vantaggi terapeutici che i potenziali rischi.

Infobox

CAR-T	Terapie avanzate a base di cellule linfocitarie T "ingegnerizzate" ed espressioni un recettore chimerico per antigene; rappresentano la più recente frontiera terapeutica in oncologia e, più specificamente, in immunoterapia oncologica.
Proteina C-reattiva	Proteina di fase acuta, rilevabile nel sangue, sintetizzata a livello epatico durante stati infiammatori di origine infettiva o auto-immunitaria (es. patologie croniche come l'AR), in risposta a diversi fattori biochimici rilasciati dalle cellule del tessuto adiposo.
SARS	La sindrome acuta respiratoria grave, forma atipica di polmonite causata dal virus SARS-CoV, apparve per la prima volta nel Novembre 2002 nella provincia del Guangdong in Cina, e produsse un'epidemia lungo un arco temporale esteso fino al Luglio del 2003, con un totale di contagi superiore agli 8.000 casi (per la maggior parte nella Cina continentale e ad Hong-Kong) ed un tasso di letalità finale attestatosi intorno al 9,6%.
MERS	La sindrome respiratoria mediorientale da coronavirus è una patologia causata dal betacoronavirus MERS-CoV, distinto dal SARS-CoV, con un tasso di mortalità sensibilmente più elevato (pari a circa il 34%), seppur appartenente alla stessa famiglia dei Coronaviridae. Il primo caso fu diagnosticato in Arabia Saudita nel Settembre 2012 e, a Novembre 2019, i casi di contagio totali risultavano essere quasi 2.500.
Remdesivir	Antivirale della classe degli analoghi nucleotidici, è stato originariamente sviluppato per il trattamento della malattia infettiva causata da Ebola e delle infezioni da virus Marburg. Si tratta di un profarmaco, metabolizzato nella sua forma attiva come analogo dell'adenosina, in grado di interferire con l'azione dei virus ad RNA polimerasi. La sua capacità di interferire con le attività replicative di virus ad RNA si è rivelata decisiva nel contrasto delle infezioni di svariati agenti patogeni di questa categoria, come ad esempio il virus respiratorio sinciziale umano e i corona-virus correlati a SARS e MERS. È attualmente in fase di studio e di sperimentazione per le infezioni da virus SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New Engl J Med* 2020;382:1199-1207.
2. Wuhan City Health Committee (WCHC). Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city 2019[updated 14 January 2020]. Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> (ultimo accesso 20 maggio 2020).
3. Tan WJ, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Weekly* 2020;2:61-2.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
5. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV (new Corona Virus) on 11 February 2020. Disponibile al seguente link: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (ultimo accesso 20 maggio 2020).
6. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponibile al seguente link: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (ultimo accesso 20 maggio 2020).
7. PCM-DPC dati forniti dal Ministero della Salute, Disponibile al seguente link: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_4386_0_file.pdf (ultimo accesso 20 maggio 2020).
8. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395(10223):514-23.
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; Published Online February 17.
12. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponibile al seguente link: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covif-19-final-report.pdf> (ultimo accesso 20 maggio 2020).
13. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen, H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Onc* 2020;21(4):e180. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9.
14. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020; 0(0):imt-2020-0067. DOI:10.2217/imt-2020-0067.
15. Epicentro ISS-Emergenza Coronavirus Disponibile al seguente link: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>(ultimo accesso 20 maggio 2020).
16. Brunk D. Remdesivir Unders Study as Treatment for Novel Coronavirus. *Medscape Medical News* - February 07, 2020. Disponibile al seguente link: <https://www.medscape.com/viewarticle/924964> (ultimo accesso 20 maggio 2020).
17. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low J, Tan SY, Anderson D, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. *JAMA* 2020;323(15):1488-94.
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.



19. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes Infect* 2013;15:88-95.
20. Riassunto Caratteristiche Prodotto – Roactemra® (tocilizumab).
21. Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronavirus provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLOS Pathog* 2017;13:e1006698.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
24. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine* 2014;70:11-20.
25. Jones SA, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling. *J Clin Invest* 2011;121:3375-83.
26. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology*, 2015;16(5):448-57.
27. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol* 2018;18(12):773-89.
28. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Z, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv* DOI:10.1101/2020.02.12.945576.
29. SIF Società Italiana di Farmacologia. Scheda Informativa Tocilizumab. Disponibile al seguente link: <https://www.sifweb.org/covid-19/documenti-sif> (ultimo accesso 20 maggio 2020).
30. Kaly L, Rosner I. Tocilizumab: a novel therapy for non-organ-specific autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:157-65.
31. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
32. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *Pnas* 2020;117(20):10970-5.
33. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (6th interim edition). China NHCotPsRo.
34. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Vir* 2020;1-5.
35. Rabdel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest* DOI:10.1016/j.chest.2020.04.024
36. Miani A, Burgio E, Piscitelli P, Lauro R, Colao A. The Italian war-like measures to fight coronavirus spreading: re-open closed hospitals now. *Eclinical Medicine* 2020;21:100320.