

Position paper del Collegio dei Reumatologi Italiani sull'uso del tocilizumab e altre molecole anti reumatiche nell'infezione da SARS-Cov-2

Introduzione

È di pochi giorni la definizione da parte della WHO di pandemia da COVID 19. I primi pazienti affetti dal SARS-CoV-2 sono stati registrati nella regione cinese di Wuhan dove solo una *deep sequencing analysis* di campioni biologici provenienti dalle basse vie respiratorie ha permesso di unificare sotto una sola eziologia le molte polmoniti interstiziali ricoverate in quel periodo.

Dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea) alle ore 8.00 del 13 marzo 2020 riportano 28.297 casi in tutta Europa (di cui 15.113 nella sola Italia) e 1.191 decessi (di cui 1.153 nella sola Italia) oltre a 133.860 casi (con 4.967 morti di cui 4.624 provenienti dalla Cina, Italia e Iran) registrati in tutto il mondo.

In Italia i dati aggiornati alle ore 18.00 del 13 marzo 2020 riportano 17.660 casi totali di cui 6.201 isolamenti domiciliari, 7.426 ricoverati con sintomi, 1.328 ricoverati in terapia intensiva e 1.266 deceduti. La Lombardia (9.820 casi globali), l'Emilia-Romagna (2.263 casi globali) e il Veneto (1.595 casi globali) sono le regioni più interessate dal virus, mentre in altre regioni 3.982 sono i casi globali. I decessi sono quasi tutte persone anziane o portatrici di importanti co-morbidità e i dimessi guariti sono 1.439 (dati della Fondazione GIMBE elaborati dai dati della Protezione civile : www.protezionecivile.gov.it).

Non esiste al momento una terapia specifica, ma vengono curati i sintomi della malattia (terapia di supporto) in modo da favorire la guarigione, ad esempio fornendo supporto respiratorio.

Il *tocilizumab*, tra le terapie di supporto di maggiore interesse, è un anticorpo monoclonale che determina il blocco del recettore dell'IL6 determinando una riduzione dell'attività di questa citochina che è, a sua volta, una delle principali coinvolte nella tempesta citochinica in corso di COVID-19. Esso è indicato nelle seguenti condizioni riportate anche sul sito dell'EMA (European Medicine Agency): artrite reumatoide, sindrome da rilascio citochinico dopo trattamento con le cellule CAR-T, artrite idiopatica giovanile sistemica e poliarticolare e arterite a cellule giganti. Potrebbe essere impiegato nella polmonite da COVID-19 in "off-label", cioè al di fuori delle indicazioni ufficiali. L'azienda produttrice del farmaco sembra essersi resa disponibile a mettere a disposizione degli ospedali che ne facessero richiesta il farmaco gratuitamente, a conferma della sensibilità che ormai tutti, ed in tutti i paesi del mondo, indipendentemente dal credo o della posizione politica o sociale, hanno nei confronti di questa pandemia.

Il farmaco è stato impiegato in Cina in 21 pazienti affetti da infezione grave da SARS-Cov-2 osservandosi un miglioramento delle condizioni in 20 pazienti nelle 24-48 ore successive al trattamento. Più di recente, anche in Italia sono stati trattati i primi pazienti riscuotendo un rapido miglioramento delle condizioni cliniche in molti di essi. Dopo i primi due casi trattati a Napoli con successo, altri malati sono stati sottoposti a terapia con tocilizumab in altre sedi italiane. Da sottolineare che il farmaco non ha azione anti-virale ma riduce la

risposta infiammatoria successiva all'infezione virale modulando l'azione di una delle citochine più pro-infiammatorie liberate durante l'infezione, appunto l'IL6.

In seguito a questo successo terapeutico, il 3 Marzo 2020 sono state pubblicate in Cina le linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'infezione da nuovo coronavirus. In tali linee guida la National Health Commission (NHC) della Cina definisce il tocilizumab una efficace terapia di supporto da poter usare nei pazienti con infezioni da nuovo coronavirus e severo impegno polmonare interstiziale e con elevati livelli di IL6. Il protocollo prevede una o due somministrazioni di farmaco, della durata ognuna non inferiore a 1 ora, da praticare nel giro di 24 ore, con la prima dose ev di 4-8 mg/Kg (dose raccomandata 400 mg, non essendo superabili comunque gli 800 mg nella dose singola). Nel caso non ci fossero miglioramenti nel giro di 12 ore si potrà somministrare una seconda infusione di farmaco allo stesso dosaggio della prima. Criteri di inclusione sono un'età > 18 anni, una grave insufficienza respiratoria da documentata interstiziopatia polmonare, il rapido peggioramento degli scambi gassosi senza possibilità di intervenire in tempi rapidi con ventilazione non invasiva (NIV), il peggioramento degli scambi gassosi tale da richiedere ventilazione non invasiva o invasiva (COVID-19 severity scale > 3), gli elevati livelli sierici di IL 6 (> 40 pg/ml) o, in alternativa, elevati livelli di D-Dimeri > 1500 o D-Dimeri in progressivo aumento. Criteri di esclusione sono valori di AST/ALT superiore a 5 volte i valori normali, un numero di neutrofili inferiore a 500 cell/mmc, un numero di PLT inferiore a 50.000 cell/mmc, una documentata sepsi da altri patogeni (compreso la tubercolosi), una diverticolite complicata o una perforazione intestinale, una infezione cutanea in atto non controllata da terapia antibiotica, una contemporanea terapia immunosoppressiva anti-rigetto (www.gov.cn/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm linee guida in lingua originale).

Per i buoni risultati registrati prima in Cina e poi in Italia, l'AIFA sta predisponendo uno studio multicentrico nazionale che possa validare il farmaco in questi malati oltre a stabilirne il/i dosaggi terapeutico/i che per il momento sono ereditati dall'esperienza cinese. È inoltre in fase elaborazione un vaccino specifico che, tuttavia, non potrà essere definito prima dell'estate 2020 e messo in commercio alcuni mesi dopo aver effettuato le dovute procedure di verifica in vivo.

Altre molecole anti-reumatiche potenzialmente in grado di rallentare gli effetti clinici della COVID-19 sono la cloroquina fosfato e l'idrossicloroquina, il baricitinib e il nintedanib.

La **cloroquina fosfato**, farmaco anti-malarico e anti-reumatico da oltre 70 anni, è stata impiegata in 285 pazienti cinesi affetti da COVID-19 e i risultati suggeriscono che l'impiego del farmaco, alla dose di 250 mg ogni 12 ore per 10 giorni, si correla a un miglioramento clinico e alla riduzione dei tempi di ospedalizzazione. In alternativa può essere usata l'**idrossicloroquina** alla dose di 200 mg ogni 12 ore (5 mg/kg/die) (1, 2). Il farmaco rallenterebbe l'internalizzazione cellulare del virus aumentando il Ph endosomiale e alterando la glicosilazione dei recettori cellulari del nuovo Coronavirus come dimostrano alcuni studi in vitro e in animali (3, 4). Il lento meccanismo d'azione rende potenzialmente più probabile una sua efficacia come supporto terapeutico nelle forme di infezione *mild*.

Il **baricitinib**, inibitore NAK con elevata affinità per AAK1, regolatore clatrina-mediata dell'endocitosi, e farmaco indicato nella terapia dell'artrite reumatoide, sembra poter inibire l'endocitosi del SARS-CoV-2 impedendo l'infezione cellulare. Inoltre per la sua potente azione inibitoria del segnale JAK-STAT potrebbe essere efficace nell'interferire con la risposta infiammatoria secondaria alle citochine liberate in corso di COVID-19. L'uso del farmaco per 7-14 giorni sembra accompagnarsi a scarsi effetti collaterali. Inoltre non interferendo con il catabolismo degli anti-virali attualmente in uso nell'epidemia da COVID-19 (lopinavir, ritonavir e remdesivir), se ne potrebbe ipotizzare l'uso in combinazione con un potenziamento dell'inibizione dell'infettività virale e della aberrante risposta infiammatoria dell'ospite (5).

Il **nintedanib**, potente inibitore delle tirosin-kinasi con particolare affinità per il tessuto polmonare, ha attuale indicazione clinica nella fibrosi polmonare idiopatica e ha avuto recentemente parere favorevole da parte della

EMA alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento della interstiziopatia polmonare secondaria a sclerosi sistemica. Il farmaco per la sua potente azione anti-infiammatoria e inibitoria sull'angiogenesi e sulla sintesi e mantenimento della fibrosi post-infiammatoria è sotto osservazione come farmaco di potenziale interesse per il rallentamento della interstiziopatia polmonare secondaria a COVID-19 al pari dei tre precedenti farmaci.

Le ultime disposizioni regionali sul tema della prevenzione della COVID-19 promuovono la chiusura temporanea degli ambulatori sia pubblici che privati e l'uso di una triage telefonico per valutare la necessità, nei casi urgenti, di poter visitare il paziente. Rimane obbligatorio rispettare le regole di base che prevedono per tutti il lavarsi più volte le mani al giorno, l'uso di mascherine (più utili le chirurgiche tipo II e IIR o le FFP2/FFP3), l'uso di guanti, mantenere una distanza minima di 1 metro (insufficiente in caso di starnuti) ed evitare luoghi affollati. Evitare il contatto con persone infette rappresenta il golden standard terapeutico della COVID-19.

La posizione del Collegio dei Reumatologi Italiani (CReI)

Per una infezione, come quella da SARS-Cov-2, che non ha cure specifiche e che causa un numero elevato di morti è nostra opinione che sia molto importante poter avere a disposizione un farmaco come il tocilizumab in grado potenzialmente, e in un'alta percentuale di casi, di far superare la fase critica dell'infiammazione polmonare interstizio-alveolare, nelle sue forme severe (ARDS o pre-ARDS)

Il CReI **condivide pertanto l'uso del Tocilizumab** nei casi severi di COVID-19 con interessamento interstiziale polmonare e con elevati livelli di IL6 circolante. Lo schema terapeutico, consigliato anche dal CReI, in attesa di valutare i dati provenienti da studi coordinati da AIFA e in fase di attivazione in questi giorni in Italia, è quello consigliato nelle linee guida della NHC cinese (vedi sopra). Si raccomanda tuttavia di considerare attentamente sia i criteri di inclusione che di esclusione al suo uso. La creazione di una *TASK force* per ciascuna sede interventistica ospedaliera crediamo sia condizione preliminare necessaria essendo obbligatorio l'intervento e il parere di clinici provenienti da più aree specialistiche. La partecipazione di un reumatologo esperto è raccomandata per la conoscenza del tocilizumab nella real life della propria attività clinica.

Il CReI **condivide il potenziale uso nelle forme MILD da COVID-19 della cloroquina-fosfato** o, in alternativa, dell'idrossicloroquina. Ritiene inoltre interessante il meccanismo di azione, potenzialmente utile nella gestione della infiammazione interstiziale polmonare successiva a COVID-19, sia del baricitinib che del nintedanib sul cui uso nella pratica clinica si riserva di valutarne le potenzialità in futuri studi clinici.

Il CReI ha deciso di pubblicare questo documento per portare ai reumatologi, alle società dei malati reumatici e ai malati reumatici stessi dati aggiornati sull'infezione dovuta a SARS-Cov-2 e per esprimere la propria posizione relativamente all'uso di alcuni farmaci anti-reumatici nella COVID-19, primo tra tutti il tocilizumab nelle forme severe di interessamento polmonare.

Bibliografia

1 – Multicenter collaboration group do Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20; 43 (0): E019

- 2 – Colson P et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Intern J Antimicrobial Agents*. 2020 Feb. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020105932>
- 3 – Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect. Dis*. 2006; 6: 67-69.
- 4 – Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005; 2, 69
- 5 – Richardson P et al. *The Lancet*. 2020 Feb 04. (DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4))

Il Consiglio Direttivo del CREI