

Proposta per l'utilizzo di Immunoglobuline endovena off-label come trattamento per Covid-19

Dr. Federico Marini

Premessa

Il trattamento attuale del Covid-19 non prevede l'utilizzo di terapia antivirale specifica e si avvale terapia antiinfiammatoria/immunosoppressiva unita ad ossigenoterapia di supporto secondo diverse modalità. La patogenesi non è stata completamente chiarita, si ipotizza che la virulenza dipenda dall'ingresso delle particelle virali attraverso le vie respiratorie, per poi entrare nella circolazione sanguigna e replicare nelle cellule tramite l'utilizzo della proteina ACE2 [1]. La mediana per la comparsa dei sintomi è di circa 8 giorni, momento in cui, nei casi gravi, compaiono i sintomi respiratori acuti e potenzialmente letali. Tali manifestazioni cliniche sembrano correlate ad un'eccessiva attivazione del sistema immunitario con tempesta citochinica [5] e danno multiorgano che può condurre fino al decesso, anche in pazienti giovani e senza comorbidità. In tale situazione l'IL-1 e l'IL-6 sembrano giocare un ruolo fondamentale, tanto che alcuni pazienti, anche gravi, rispondono al trattamento con anticorpo monoclonale specifico [7]. Inoltre si è osservata una riduzione del numero dei linfociti, sia B che T, il che rende verosimile l'idea di una carenza di risposta immunitaria [1].

D'altra parte l'influenza e la SARS condividono con il Covid-19 diverse linee patogenetiche e il trattamento con Ivlg si è dimostrato essere efficace: sia in malattie infettive come influenza A/B [10] [20] e SARS [11] [21], sia in condizioni di tempesta citochinica come MAS [9] e emofagocitosi linfocitaria [8].

Per tale motivo è già stato avviato un clinical trial sull'utilizzo delle Ivlg nei pazienti affetti da Covid-19 (NCT 04261426). In un'analisi effettuata da Ling Lin a Pechino, osservando pazienti con manifestazioni cliniche gravi, si denota come l'inizio precoce di tale trattamento migliori la risposta clinica e riduca rapidamente la viremia del paziente [1]. Uno studio pubblicato sull'Oxford University Press dimostra una buona risposta alla terapia con Ivlg in pazienti con malattia in fase avanzata [12]. Un'ipotesi ancora più affascinante, ma di difficile realizzazione, è stata proposta da Jawhara S [6], e prevede l'utilizzo di Ivlg prelevate dai pazienti guariti da Covid-19, con l'aggiunta di possibile neutralizzazione delle particelle virali secondaria alla presenza di Ig specifiche.*

L'insieme dei dati presentati ci permette di ipotizzare una verosimile risposta terapeutica al trattamento con Ivlg.

* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261426>

Ipotesi patogenesi Covid-19

Sulla base della letteratura pubblicata e delle osservazioni cliniche dei pazienti COVID-19, sono state proposte ipotesi ragionevoli sulla patogenesi dell'infezione da SARS-CoV-2 nell'uomo [1]. Il virus sembrerebbe passare attraverso le mucose, in particolare la mucosa

nasale e della laringe. I sintomi più comuni di infezione sono quindi febbre e tosse [2]. La viremia sembra essere secondaria all'ingresso del virus attraverso le mucose delle alte vie respiratorie. A questo punto il virus attaccherebbe gli organi bersaglio che esprimono ACE2, come i polmoni, il cuore, il rene, il tratto gastrointestinale [3,4]. È probabile che SARS-CoV-2 rilevata nei campioni fecali sia secondaria all'ingresso del virus nel sangue dei soggetti a partire dalle vie respiratorie, arrivando nell'intestino tramite la circolazione sanguigna [2]. Dawei Wang et al. suggeriscono che il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi all'ARDS sia di circa 8 giorni [18]. Sicché in questo modo il virus inizi un secondo attacco, causando un peggioramento delle condizioni del paziente da 7 a 14 giorni dopo l'insorgenza [1]. Durante il processo infettivo, la conta dei globuli bianchi nel sangue periferico, nella fase iniziale della malattia, è normale o leggermente bassa [2] e nei pazienti studiati [18] si osserva linfopenia. Si ipotizza che la riduzione dei linfociti B possa verificarsi all'inizio della malattia, il che può influire sulla produzione di anticorpi nel paziente [1]. Nei pazienti con gravi manifestazioni sistemiche, i linfociti sono significativamente ridotti [18]. Si ipotizza che i linfociti nei pazienti con COVID-19 possano gradualmente diminuire con il progredire della malattia. Ma il meccanismo di riduzione dei linfociti nei pazienti con gravi manifestazioni sistemiche rimane poco chiaro. Inoltre, si è notato un aumento dei fattori infiammatori, quali IL-6 [19], che sembra contribuire all'aggravamento della malattia tra 7 e 14 giorni dall'insorgenza. I pazienti deceduti per Covid-19 avevano livelli più alti di neutrofili, D-Dimero, BUN e creatinina rispetto ai sopravvissuti [18].

La fase clinica sembra essere dunque divisa in tre fasi: la fase di viremia, la fase acuta (polmonite) e la fase di recupero. Se la funzione immunitaria dei pazienti nella fase acuta è efficace e non ci sono comorbidità, il virus può essere efficacemente soppresso, quindi entrare nella fase di recupero. Se il paziente è più anziano, o in uno stato immunitario deficitario, combinato con altre comorbidità come ipertensione e diabete, il sistema immunitario sembra non riuscire a controllare efficacemente il virus, e il paziente presenterà gravi manifestazioni sistemiche. Come detto in precedenza le cellule T e le cellule B si riducono, mentre le citochine infiammatorie e il D-Dimero aumentano e sembrano correlare con la gravità della malattia nei pazienti con gravi manifestazioni cliniche (Fig. 1A).

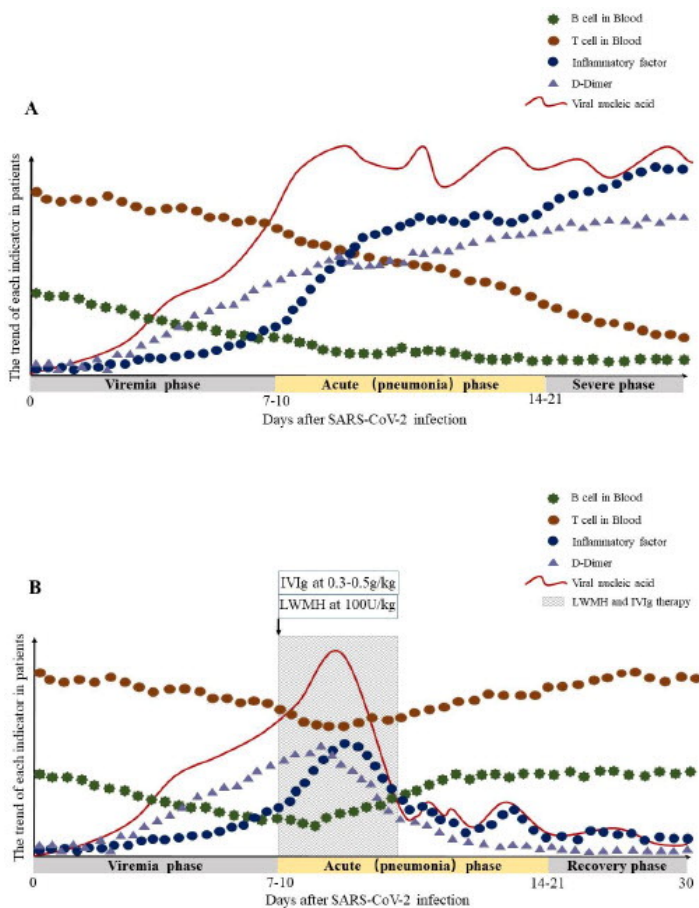


Figura 1 Patogenesi ipotetica di COVID-19. L'asse X è il numero di giorni dopo l'infezione SARS-CoV-2 ed è diviso nelle tre fasi descritte in precedenza. L'asse Y rappresenta numericamente le cellule T, le cellule B, i fattori infiammatori, il D-Dimero e la carica virale nei pazienti. (A) L'andamento di ciascun indicatore nei pazienti con COVID-19 grave; (B) L'andamento di ciascun indicatore nei pazienti COVID-19 grave dopo terapia LWMH e Ivlg. Le aree ombreggiate rappresentano i tempi di intervento raccomandati per il trattamento di LMWH e Ivlg.

Attualmente COVID-19 non ha un trattamento farmacologico specifico antivirale, quindi il trattamento della malattia si concentra principalmente sul trattamento sintomatico e sull'ossigenoterapia. Ling Lin et al [1] raccomandano di monitorizzare i fattori infiammatori e i sottogruppi di linfociti durante la malattia. Sugeriscono inoltre che la terapia con IVIg e eparina a basso peso molecolare (LMWH) nelle fasi iniziali di terapia, quando si osserva linfopenia ed aumento del D-Dimero, potrebbe essere una valida soluzione. Raccomandano l'utilizzo di IVIg ad alte dosi (0,3-0,5 g per kg di peso al giorno per 5 giorni), il che potrebbe interrompere tempestivamente la tempesta citochinica, migliorando la risposta immunitaria [1].

Terapia attuale Covid (tratta da linee guida attuali Lombardia)

Terapia di supporto attuale Covid

Ossigenoterapia:

Cannule nasali a bassi flussi, ventimask, HFNC, CPAP, NIV, intubazione orotracheale. L'indicazione è di partire con almeno 5 L/min e comunque con un target di $spO_2 > 90\%$ e $FR < 35$ atti/min.

Corticosteroidi

Generalmente controindicati poiché sembrano rallentare la guarigione, aumentando il periodo di viremia e rallentando la clearance del virus. Secondo le

ultime linee guida lombarde, tuttavia, può essere discusso con il rianimatore l'utilizzo in casi selezionati:

- Paziente con quadro severo (grado 2 o superiore del Brescia-Covid score e un attuale peggioramento del quadro clinico e/o radiologico)
- Terminata carica virale (pz apiretico > 72 h o se sono trascorsi > 7 giorni dall'esordio dei sintomi)
- È stata esclusa sovrinfezione batterica
→ Desametasone 20 mg x 5 giorni (poi a scalare 10 mg x altri 5 giorni)

Terapia mirata Covid:

Lopinavir/Ritonavir (KALETRA) 200/50 mg, 2 cpr BID: indicato in paziente con febbre e insufficienza respiratoria, oppure in paziente senza insuff resp ma > 70 anni e/o con importanti comorbidità (formulazione in cps o in sospensione orale). Uso off-label, serve consenso scritto del paziente (se non in situazione di emergenza) + Cloroquina (500 mg x 2) o idrossicloroquina (200 mg x2)

Darunavir 800mg + **ritonavir** 100 mg in monosomministrazione giornaliera

Darunavir/cobicistat 800/150 mg in monosomministrazione giornaliera (le uniche cps frantumabili e somministrabili via SNG).

Tocilizumab:

I pazienti più compromessi presentano un quadro di “perturbazione dell'assetto citochinico” con alterazioni simili a quelle riscontrate nella sindrome da rilascio citochinico associata a terapia da CAR-T. Il mediatore centrale della tossicità citochinica sembra essere IL-6 (di cui tocilizumab è l'inibitore del recettore).

La terapia immuno-infiammatoria non è raccomandata di routine ma in specifici casi di ARDS sembra essere estremamente efficace.

Dosaggio:

- 8 mg/kg (max 800 mg)
- Possibile seconda infusione a distanza di almeno 8-12 h dalla prima (stesso dosaggio)
- Se risposta clinica parziale eventuale terza infusione a distanza di 16-24 h dalla seconda

Attenzione a possibile riattivazione TBC e HBV (prelevare quntiferon e sierologia HBV, ma non posticipare l'inizio della terapia)

Remdesevir (200 mg ev di carico, poi 100 mg ev/die per un tot di 10 giorni). Indicato nei pz gravi, giovani, che non rispondono alle altre terapia (serve l'approvazione del Comitato Etico).

Interferone alfa: utilizzato in Cina, per ora non su larga scala in Italia

Ribavirina: utilizzato in Cina in associazione a Lopinavir/Ritonavir, non sembra apportare vantaggi.

Umifenovir: utilizzato in Cina, non noto se provato in Italia.

Trattamento con Immunoglobuline endovena

Le immunoglobuline sono proteine plasmatiche essenziali nella difesa dell'organismo dalle infezioni batteriche e virali. Sono prodotte, in seguito a stimolazione, dai linfociti B.

Le immunoglobuline endovena sono ottenute dal plasma proveniente da un elevato numero di donazioni. La maggioranza delle preparazioni commerciali contiene in misura predominante (>90%) Ig policlonali con una normale presenza delle sottoclassi ed una piccola aliquota di IgA e IgM.

Le indicazioni alla terapia con Ivlg sono le seguenti:

- Immunodeficienze primitive: come integrazione secondaria alla carenza
- Prevenzione di infezioni e/o malattie infettive
- Malattie ematologiche
 - Prevenzione della GvHD nel trapiantato di midollo osseo
 - Porpora trombocitopenica idiopatica
- Malattie neurologiche
 - Sindrome di Guillan Barrè
 - Sclerosi multipla
 - Polineuropatia demielinizzante cronica
 - Crisi miastenica
 - Sindrome di Lambert-Eaton
- Malattia di Kawasaki
- Dermatomiosite/Polimiosite
- Glomerulonefrite proliferativa lupica
- Vasculiti sistemiche ANCA positive
- Miosite da corpi inclusi

Razionale terapeutico:

Le immunoglobuline IgG sono utilizzate in numerose malattie e lo studio del loro meccanismo d'azione ha consentito sia un miglioramento delle potenzialità terapeutiche sia un'espansione delle conoscenze nelle diverse fasi della risposta immunitaria. Sono impiegate secondo varie formulazioni (per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa) ma l'esperienza maggiormente acquisita riguarda l'uso per via endovenosa. L'impiego delle immunoglobuline utilizzate per via endovenosa (Ivlg) è essenziale nei deficit della risposta immunitaria umorale e in alcune patologie associate o conseguenti a **disregolazione del sistema immunitario**. L'impiego delle ivlg è segnalato in diverse condizioni cliniche con uso off-label. Proprio questo aspetto del problema ha offerto opportunità nel disegnare protocolli di impiego in casistiche diversificate e non di facile comparabilità.

Quello che andremo ad analizzare nel caso specifico del Covid è il **potenziale ruolo immunomodulante delle Ivlg**:

Il dato storico dal quale ha avuto origine un'ampia serie di indagini, risale agli studi di Imbach [13] che osservò casualmente come in corso di deficit anticorpale e concomitante piastrinopenia l'infusione delle IgG permetteva non soltanto il ripristino di valori normali di IgG ma consentiva anche una crescita sostanziale del numero delle piastrine circolanti nel sangue. Lo studio iniziale in soggetti con porpora trombocitopenica idiopatica dimostrò eccellenti risultati. Questa osservazione occasionale ha rappresentato un'opportunità di ricerca sia per l'immunologia di base sia per le potenziali implicazioni terapeutiche nelle malattie autoimmuni e infiammatorie. Fino al lavoro di Imbach una semplice concezione, basata su conoscenze limitate, faceva ritenere che le immunoglobuline avessero un ruolo essenziale e circoscritto nell'ambito dell'immunità umorale. Come nasce il concetto di IgG quale molecola immunomodulante? Oggi possiamo discutere il problema da una serie di angolazioni: struttura della molecola, interazione con altre molecole, interazione con cellule immunocompetenti. Tuttavia esistono ancora molti punti in discussione e il problema è aperto. I meccanismi coinvolti nel sistema di regolazione molecolare o immunomodulazione per mezzo delle ivlg sono numerosi [14]; essi possono essere distinti in base all'azione che viene espletata:

- clearance di autoantigeni dopo la formazione di immunocomplessi e legame con gli stessi autoantigeni (meccanismo che impedisce, almeno in parte, la produzione di autoanticorpi);
- **attività antinfiammatoria (svolta anche da anticorpi naturali, con il contenimento dell'azione verso alcune citochine pro infiammatorie);**
- **controllo della cascata complementare per mezzo del legame con le frazioni complementari attive e blocco delle frazioni complementari verso le molecole target;**
- down-regulation dei linfociti B a opera di autoanticorpi naturali diretti verso la regione cerniera (hinge region);
- **interferenza con molecole presenti sulla superficie dei linfociti B e T;**
- **ruolo del repertorio anti-idiotipico verso autoanticorpi;**
- presenza di un repertorio anti-idiotipico con ruolo significativo nella patogenesi in alcune malattie autoimmuni;
- **azione diretta sulla frazione idiotipica delle immunoglobuline di membrana dei linfociti B, con funzione di BCR (azione di più lunga durata rispetto a effetto short-term).**

La terapia immunomodulante utilizzabile in clinica riguarda le seguenti patologie:

- malattia di Kawasaki;
- porpora trombocitopenica idiopatica in bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o prima di interventi chirurgici per il ripristino della conta piastrinica;
- sindrome di Guillain-Barré;
- neuropatia motoria multifocale;
- **trattamento di infezioni** e profilassi della reazione di rigetto al trapianto allogenico di midollo osseo.

Benché il meccanismo fisiologico nell'uso delle IgG sia quello di una molecola anti-infettiva, la dimostrazione di un ruolo anti-infiammatorio/immunomodulante è un aspetto di non immediata intuizione. Si può affermare, in prima approssimazione, che le IgG somministrate in individui con difetto della produzione anticorpale (quindi in terapia sostitutiva) hanno una funzione pro-infiammatoria mentre **l'uso con alte dosi espleta un significato funzionale di tipo immunosoppressivo/regolatorio.**

Effetti avversi

La terapia con IgEV è ben tollerata. I più comuni effetti avversi sono mialgia, febbre, cefalea, nausea e vomito; più raramente sono stati segnalati rush cutanei, tachicardia e variazioni della pressione arteriosa.

Per il loro trattamento è sufficiente interrompere l'infusione oppure attuare una premedicazione con steroidi.

Rari ma gravi eventi avversi sono:

- l'anafilassi, che si manifesta in particolare in pazienti con deficit di IgA;
- l'insufficienza renale acuta, più frequente in pazienti con pregresso danno renale, probabilmente legata alle preparazioni contenenti saccarosio;
- la meningite asettica.

Tali effetti sono evitabili, o quantomeno ridotti, dall'infusione in pompa siringa a basse velocità (40 ml/h) [22]

Analisi dei costi

Il prezzo medio delle Ivlg è di 47,88 €/g di prodotto. Considerando un peso medio di 74 Kg per uomo e 59 Kg per la donna (cifre ISTAT) e l'utilizzo di un dosaggio medio di 0,3g/Kg/die per 5 giorni, come negli studi precedentemente citati, considerando il rapporto di contagi di 7U:3D (quindi peso medio totale 69,5 Kg) il costo medio di terapia per ogni paziente risulta essere di 1663 €/die ovvero di 4989 € per trattamento completo.

Dal ministero della salute si evince che il costo medio per giornata di degenza in reparto è di circa 832 € per paziente che sale fino a 1500 €/die per il ricovero in terapia intensiva. Considerando un 10% di ricoveri in alta intensità di cure il costo medio per paziente affetto da coronavirus è di circa 900 €/die.

Considerando un tempo mediano alla dimissione di 22 giorni [23] il costo globale per paziente affetto da coronavirus in Italia potrebbe essere di circa 20.700 €.

Attualmente la terapia che sta ottenendo risultati maggiori sembra essere il Tocilizumab, utilizzato con 8mg/kg in 3 somministrazioni totali (in caso di risposta), con un costo di circa 1,41 €/mg. Considerando il peso medio di 69,5 Kg ogni somministrazione di Tocilizumab avrebbe un costo di 828 € circa quindi di 2484 € per paziente trattato.

La differenza tra i 2 trattamenti è di circa 1500 euro, che, espressi in degenza, rappresenterebbero circa 1,7 giorni.

Conclusioni:

Le ipotesi patogenetiche, così come la risposta a trattamenti immunosoppressivi più, o meno, mirati suggeriscono un'eccessiva attivazione del nostro sistema immunitario. Probabilmente le manifestazioni cliniche gravi potrebbero essere collegate alla tempesta citochinica che si osserva in tali pazienti. I dati della letteratura dimostrano una buona risposta al trattamento con Ivlg ad alte dosi (0,2-0,5 mg/kg/die) in condizioni analoghe come influenza A/B e SARS, nonché in malattie con danno immunomediato come nella sindrome da attivazione macrofagica (MAS) e nell'emofagocitosi linfocitaria. I pochi

dati fino ad ora presenti sull'utilizzo delle Ivlg nel covid-19 sono insufficienti per poter dimostrare la loro utilità, ma devono essere presi in considerazione. Qualora dovesse essere confermata l'ipotesi patogenetica, le Ivlg potrebbero concretamente giocare un ruolo fondamentale. Ancor più le Ivlg, prelevate da siero iperimmunizzato (proveniente da pazienti guariti da Covid-19), potrebbero rappresentare un'ottima chance terapeutica in attesa della produzione del vaccino.

D'altra parte l'aumento dei costi per trattamento potrebbe essere giustificato solo dalla verifica di riduzione dei tempi di degenza medi o da una riduzione della mortalità.

In conclusione, data l'emergenza attuale, l'assenza di una terapia specifica e la dubbia risposta delle terapie fino ad ora utilizzate, sarebbe opportuno valutare le Ivlg come alternativa terapeutica, verificandone efficacia e riduzione dei tempi di degenza media.

Bibliografia

[1] *Emerg Microbes Infect.* 2020 Mar 20:1-14. doi: 10.1080/22221751.2020.1746199. [Epub ahead of print] Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection--a review of immune changes in patients with viral pneumonia.

Lin L1, Lu L1, Cao W1, Li T1,2,3,4.

[2] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020; undefined: undefined. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

[3] Dan H, Maureen G, Richard B, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS.* 2002; undefined: undefined. doi: undefined.

[4] Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020; undefined: undefined. doi:10.1038/s41564-020-0688-y.

[5] *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. [Epub ahead of print]

COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

Mehta P1, McAuley DF2, Brown M3, Sanchez E4, Tattersall RS5, Manson JJ6; HLH Across Speciality Collaboration, UK.

[6] *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 25;21(7). pii: E2272. doi: 10.3390/ijms21072272.

Could Intravenous Immunoglobulin Collected from Recovered Coronavirus Patients Protect against COVID-19 and Strengthen the Immune System of New Patients?

Jawhara S1,2.

[7] *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Mar 14;34(2). pii: 1. doi: 10.23812/CONTI-E. [Epub ahead of print]

Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies.

Conti P1, Ronconi G2, Caraffa A3, Gallenga CE4, Ross R5, Frydas I6, Kritas SK#7.

[8] *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:190-6. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.190.

Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults.

La Rosée P1.

[9] *Indian J Pediatr.* 2016 Mar;83(3):248-53. doi: 10.1007/s12098-015-1877-1. Epub 2015 Sep 24.

Macrophage Activation Syndrome.

Sen ES1,2, Clarke SL1,2, Ramanan AV3.

[10] *Lancet Respir Med.* 2019 Nov;7(11):951-963. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30253-X. Epub 2019 Sep 30. Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Davey RT Jr1, Fernández-Cruz E2, Markowitz N3, Pett S4, Babiker AG4, Wentworth D5, Khurana S6, Engen N5, Gordin F7, Jain MK8, Kan V7, Polizzotto MN9, Riska P10, Ruxrungtham K11, Temesgen Z12, Lundgren J13, Beigel JH14, Lane HC14, Neaton JD5; INSIGHT FLU-IVIG Study Group.

[11] *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.
SARS: systematic review of treatment effects.
Stockman LJ1, Bellamy R, Garner P.

[12] *High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019*
Wei Cao, M.D, Xiaosheng Liu, PhD, Tao Bai, M.D, Hongwei Fan, M.D, Ke Hong, M.D, Hui Song, M.D, Yang Han, PhD, Ling Lin, M.D, Lianguo Ruan, M.D, Taisheng Li, M.D, PhD

[13] Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. Highdose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1:1228-31.

[14] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Ann Rev Immunol* 2008;26:513-33.

[15] Nimmerjahn F, Ravetch JV. The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med* 2007;204:11-5.

[16] Baerenwaldt A, Biburger M, Nimmerjahn F. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins. *Exper Rev Clin Immunol* 2010;6:425-34.

[17] Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, et al. Impaired inhibitory Fcγ receptor IIB expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4788-92.

[18] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA.* 2020; undefined: undefined.

[19] Wan S X, Yi Q J, Fan S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv.* 2020; undefined: undefined. doi:

[20] Liu Q, Zhou Y H, Yang Z Q. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cellular and Molecular Immunology.* 2016; 13(1):3-10.

[21] Ho J, Wu A, Lam B, et al. Pentaglobin in steroid-resistant severe acute respiratory syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8(10):1173-1179.

[22] Salemi, Simonetta; Markovic, Milica; Martini, Gabriella; D'Amelio, Raffaele
The Expanding Role of Therapeutic Antibodies
International reviews of immunology

[23] https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/20_marzo_10/coronavirus-pazienti-ricoverati-restano-contagiosi-fino-37-giorni-31d944be-62e9-11ea-a693-c7191bf8b498.shtml