

## Info Authors :

<sup>1</sup> Prof. assoc. Medicina Interna – Immunologo clinico  
“Sapienza”- Università di Roma

## Parole chiave:

immunoglobuline, IgG,  
COVID-19

## Keywords:

immunoglobulins, IgG,  
COVID-19

# LE IGG IN TERAPIA IMMUNODULANTE. UTILI IN COVID-19?

Giuseppe Luzi<sup>1</sup>

La struttura degli anticorpi, le loro proprietà biochimiche e il ruolo che espletano nella risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata sono un argomento fondamentale in Immunologia Clinica.

La grande mole di studi sull'impiego delle immunoglobuline IgG nella pratica clinica si comprende per il significato biologico che le molecole degli anticorpi possiedono non solo nel sistema di difesa verso agenti patogeni ma anche come vere componenti di regolazione durante le diverse fasi della risposta immunitaria<sup>(1)</sup>.

Le immunoglobuline IgG impiegabili in clinica derivano dagli studi fondamentali di Cohn e coll.<sup>(2)</sup> grazie ai lavori sul frazionamento ad alcol del plasma umano.

Il metodo di Cohn per la preparazione di IgG si basava sulle variazioni delle condizioni che determinano la precipitazione delle proteine impiegando etanolo. Ad un primo approccio, che consentiva un buon recupero di varie frazioni plasmatiche utilizzabili in terapia (per esempio il fattore VIII, ma in particolar modo l'albumina), seguirono ulteriori approfondimenti di metodo e nel 1949 venne descritto l'isolamento di gammaglobuline (procedimento di Cohn e Oncley)<sup>(3)</sup>.

La così detta, per semplicità, “estrazione alcolica a freddo” è stato il primo passo di un lungo ed entusiasmante percorso che ha visto i progressi dell'industria farmaceutica e, nella pratica clinica, il realizzarsi di nuove prospettive di terapia per alcune patologie (e.g. deficit congeniti di produzione anticorpale), alcune delle quali altrimenti prive di speranza di vita<sup>(4)</sup>.

## STRUTTURA DEGLI ANTICORPI E FUNZIONE BIOLOGICA

Le molecole di immunoglobuline prodotte dopo attivazione dei linfociti B sono distinte in base a diverse proprietà, alla loro struttura chimica e alla natura della risposta biologica che svolgono.

Si riconoscono cinque differenti classi (isotipi): IgM, IgG, IgA, IgD e IgE.

Nella sua configurazione tipica la struttura di un'immunoglobulina è costituita da due catene pesanti (H) e due catene leggere (L).

Le regioni variabili di H ed L costruiscono i siti di legame, ciascuno dei quali si adatta ad un epitopo dell'antigene.

Esistono 5 tipi di catene pesanti, il cui nome è caratterizzato dalle lettere dell'alfabeto greco ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  e  $\mu$ ), che definiscono cinque classi (isotipi) di immunoglobuline denominate con la corrispondente lettera in lingua italiana: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Alcuni isotipi sono ulteriormente suddivisi in sottoclassi (2 per le IgA e 4 per le IgG: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Anticorpi appartenenti a uno stesso isotipo condividono essenzialmente la sequenza amminoacidica della regione costante che si differenzia da quella delle altre classi.

La maggior parte delle funzioni effettrici è mediata dal legame che un'immunoglobulina realizza con un recettore presente su cellula; la sequenza amminoacidica diversa utilizza recettori diversi e conseguentemente attiva/modula funzioni diverse.

Loci genetici separati consentono la distinzione delle sottoclassi, tuttavia alcuni particolari loci possono essere presenti in più di una forma all'interno della stessa specie (allotopia).

Le immunoglobuline IgG rappresentano il gruppo di anticorpi più importante nella risposta secondaria e costituiscono oltre il 70-75% circa delle immunoglobuline circolanti (800 – 1.100 mg/dl nell'adulto sano); il loro peso molecolare è di circa 160.000 dalton (7S); la loro emivita è di 21 giorni in media.

Gli epitopi delle molecole antigeniche si possono legare in tasche o nicchie dell'anticorpo oppure su estese superfici del sito legante degli anticorpi stessi.

Le funzioni degli anticorpi sono varie, in rapporto al contesto della risposta immunitaria in atto (neutralizzanti, opsonizzanti, con capacità di inattivazione, fissazione del complemento, citotossica nel sistema ADCC, di degranulazione) (5) (6).

Gli anticorpi sono in sostanza il sistema operativo della risposta immunitaria umorale e vengono prodotti dai linfociti B dopo attivazione dei linfociti Thelper.

Le diverse classi consentono una risposta più efficace nel corso dell'interazione con l'antigene grazie a un cambiamento della struttura molecolare: la risposta primaria (dopo il primo incontro con l'antigene) induce la produzione di IgM, mentre in una fase successiva si generano le immunoglobuline IgG.

#### **IGG IN TERAPIA: DAI DEFICIT ANTICORPALI ALLA DISREGOLAZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO**

L'impiego delle immunoglobuline somministrate per via endovenosa (IVIgG: IntraVenous ImmunoGlobulin) ha avuto ampia diffusione a partire dagli anni Settanta del XX secolo, quando, oltre al loro uso come terapia sostitutiva finalizzata al trattamento dei deficit immunitari congeniti a carico dell'immunità umorale, si osservò successivamente che alte dosi di IVIgG [talora indicate con *hdIVIgG*] esercitavano un'azione anti-infiammatoria/immunomodulante, proprietà utilizzabile in varie condizioni patologiche.

I progressi sono basati su tre pilastri fondamentali: adozione di preparati che l'industria farmaceutica ha reso sempre più sicuri e di facile impiego,

comprensione dei meccanismi molecolari legati alla struttura degli anticorpi, sperimentazione clinica in diverse malattie autoimmuni o a carattere infiammatorio.

L'osservazione iniziale risale a partire dagli anni Ottanta del XX secolo quando fu dimostrato che in individui agammaglobulinemici con porpora trombocitopenica idiopatica, dopo la somministrazione di IVIgG ad alte dosi, si poteva constatare una normalizzazione dei livelli di piastrine circolanti (7).

La struttura delle immunoglobuline (nello specifico della IgG, molecola maggiormente presente nelle IVIgG) consente di comprendere i meccanismi biologici che definiscono il ruolo delle IVIgG quali molecole immunomodulanti (8) (9).

Un'ulteriore evoluzione nell'uso delle IgG in terapia si è avuta verso la fine degli anni Novanta del Novecento con la possibilità di utilizzare IgG per via sottocutanea anche grazie all'introduzione di pompe automatiche per la somministrazione.

Con il XXI secolo le IgG per via sottocutanea (SCIgG) si sono affiancate stabilmente alle IVIgG e hanno fornito un'ulteriore opzione di trattamento, essenzialmente nei pazienti con immunodeficienza.

I meccanismi coinvolti nel sistema di regolazione molecolare o immunomodulazione per mezzo delle IgG sono numerosi:

- 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 modulante nella patogenesi in alcune malattie autoimmuni;

azione diretta sulla frazione idiотipica delle immunoglobuline di membrana dei linfociti B.

L'uso di immunoglobuline IgG come terapia sostitutiva nei deficit anticorpali si basa sul ripristino di una copertura difensiva che riduce in modo significativo il rischio di contrarre varie malattie infettive (e.g. polmoniti, meningiti, sindromi sistemiche con proteino-dispersione).

L'esperienza clinica e gli studi sperimentali hanno significativamente ampliato il concetto di immunodeficienza, patologia che deve essere considerata come una delle conseguenze (la più immediata da trattare, ma non l'unica) di un processo di *disregolazione* nel network del sistema immunitario.

In questo contesto funzionale la somministrazione di IgG ha un ruolo sia anti-infiammatorio sia immunomodulante.

I prodotti di immunoglobuline nel commercio (IVIgG e SCIGG) contengono essenzialmente IgG e derivano dal plasma di migliaia di donatori.

Le tecnologie farmaceutiche consentono di mantenere integra la struttura di IgG (monomeri) e nel prodotto finale si dosano quantità assai ridotte di IgA e IgM. Le quattro sottoclassi di IgG hanno una distribuzione sostanzialmente equivalente a quella osservata nel soggetto sano.

Talora la presenza di aggregati di IgG può creare problemi durante l'infusione, ma i prodotti del commercio hanno soltanto una piccola frazione di IgG dimeriche (di solito ben al di sotto del 10%).

Il plasma purificato raccolto dai donatori viene sottoposto a definite procedure di preparazione con lo scopo di ottenere una valida funzione biologica "in vivo", sia in termini di efficacia sia in termini di sicurezza (evitando reazioni allergiche o di attivazione complementare) <sup>(10)</sup>.

## IMMUNOMODULAZIONE AD ALTE DOSI E PATOGENESI

Nel corso degli ultimi vent'anni sono state elaborate varie linee guida per l'uso delle immunoglobuline in terapia.

I motivi sono legati al costo dei prodotti commercializzati, al tipo di assistenza sanitaria (privatistica o di copertura statale), alla reale efficacia dell'IgG in patologie spesso trattate off-label con benefici clinici non sempre significativi o ripetibili (per circostanze contingenti di assistenza o per malattie rare trattate in funzione di una mancata terapia utilizzabile, considerando caso per caso).

Sebbene i prodotti commercializzati abbiano ai nostri giorni una buona sicurezza nell'uso clinico non devono essere dimenticati alcuni rischi "critici":

- 1) trasmissione di malattie infettive non altrimenti prevenibili;
- 2) reazioni anafilattoidi anche gravi;
- 3) un certo numero di effetti collaterali minori, relativamente frequenti ma in genere con modesto significato clinico.

Le immunoglobuline, come terapia immunomodulante, vengono utilizzate nel trattamento di diverse condizioni cliniche, dalle malattie autoimmuni ed ematologiche al trattamento di vari disordini neuroimmunitari <sup>(11)</sup>.

L'utilizzo immunomodulante prevede generalmente una dose piuttosto elevata di 2g/kg di peso corporeo di immunoglobuline da infondere una volta al mese.

La somministrazione può essere effettuata suddividendo la dose in 3-5 giorni consecutivi.

Malgrado le numerose sperimentazioni e quanto aggiornato in diverse linee guida che si giovano di varie competenze nelle diverse discipline mediche il risultato "finale" di IgG come molecola anti-infiammatoria e immunomodulante resta verosimilmente legato a un complesso di interazioni in tempo reale che si verificano, dopo l'infusione, in vari distretti cellulari e molecolari dell'organismo che riceve la terapia.

Sia l'immunità innata, sia l'adattativa sono egualmente coinvolte.

Un meccanismo importante dipende dall'interazione fra la componente Fc della IgG con il recettore Fc presente sulla membrana cellulare. Questo recettore è espresso sulla superficie di diverse cellule: B linfociti, macrofagi, cellule natural killer, plasmacellule, piastrine<sup>(12) (13)</sup>.

Studi su animali e nell'uomo hanno inoltre dimostrato che *hdIVIgG* possono inibire il sistema di risposta fagocitaria<sup>(14)</sup>.

Altre acquisizioni hanno permesso di dimostrare l'inibizione della funzione delle cellule dendritiche e fagocitarie per mezzo del legame FcγR III, la soppressione di alcuni cloni di linfociti B autoreattivi, la neutralizzazione di fattori necessari ai linfociti B come BAFF e APRIL.

Di più complessa interazione la funzione modulatrice su cellule dendritiche, macrofagi e natural killer cells. Un ruolo particolare è svolto, come già premesso, dall'interazione Fc-FcR, cioè dalla frazione cristallizzabile della molecola e dal suo legame su definiti recettori di membrana (FcR) in varie cellule della risposta immunitaria.

Di seguito sono specificati questi aspetti: blocco del recettore per il frammento Fc (per esempio, utilizzando anche infusioni di frammenti Fcγ di IgG si ottiene la correzione della trombocitopenia autoimmune);

incremento e stimolazione degli FcγRIIb che espletano un ruolo inibitorio (FcγRIIb presente sui linfociti B non stimola l'azione endocitotica e le IVIgG determinano una crescita dei macrofagi che esprimono FcγRIIb, antagonizzando il legame con l'autoanticorpo patogeno);

ruolo svolto dai recettori intracellulari FcRn per le IgG (saturati con alte dosi di IgG favoriscono un incremento del catabolismo con eliminazione di autoanticorpi patogeni).

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<sup>(15)</sup>.

## COVID-19 E IMPIEGO DI IgG POLICLONALI

### IL CONTAGGIO

I coronavirus (CoV) formano un'ampia famiglia di virus respiratori che possono causare malattie da lievi a moderate, dal comune raffreddore a sindromi respiratorie gravi con exitus.

I coronavirus sono comuni in molte specie animali (come i cammelli e i pipistrelli) ma in alcuni casi, sono in grado di evolversi e infettare l'uomo (spillover) per poi diffondersi nella popolazione.

Il SARS-CoV-2 è il nuovo ceppo che a partire dalla fine del 2019 ha dato origine alla pandemia in corso<sup>(16)</sup>.

La diffusione da persona a persona avviene tra contatti stretti (ovvero in contatti avvenuti a una distanza inferiore a 2 metri circa) via goccioline respiratorie "droplet" prodotte quando un soggetto infetto tossisce o starnutisce. I droplet possono entrare in contatto con le mucose nasali o orali di soggetti che si trovano nelle vicinanze o che possono essere inalate.

Il virus è anche diffuso dal contatto con superfici o oggetti contaminati.

Si può contrarre SARS-CoV-2 toccando una superficie o un oggetto sul quale si è depositato il virus e quindi toccando la propria bocca, il naso o eventualmente gli occhi.

Quando si verifica la trasmissione? Si pensa che i soggetti siano maggiormente contagiosi quando sono in fase francamente sintomatica. Tuttavia anche gli asintomatici infetti possono diffondere il virus e probabilmente sono tra i diffusori più pericolosi. Oltre alla trasmissione diretta con droplet è importante la trasmissione per via aerosol.

Esistono dimostrazioni che SARS-CoV-2 può essere trasmesso da un soggetto all'altro anche considerando distanze significative.

In generale il contagio dipende dalla presenza di una persona infetta in un ambiente superiore ai 30 minuti, in uno spazio chiuso, nel quale il soggetto che verrà contagiato si trova attorno ai 2 metri di distanza, o che possa transitare nello spazio dove in precedenza è stato presente l'individuo contagiante.

La via aerea include almeno tre condizioni:

- 1) spazi ristretti nel quale sono venuti a contatto un contagiante e il futuro contagiato o se questo si è spostato subito dopo l'allontanamento dell'infetto
- 2) prolungata esposizione a particelle emesse (secondo varie modalità),
- 3) inadeguata ventilazione ambientale <sup>(17) (18) (19)</sup>.

### ■ L'INFEZIONE E LA PATOGENESI DA SARS-COV-2 E PATOGENESI

L'evoluzione del danno biologico correlato a SARS-CoV-2 è complessa e solo in parte conosciuta.

Le conoscenze acquisite sembrano indicare SARS-CoV-2 come un virus sistemico sia per la sua capacità infettante (varie cellule hanno il recettore ACE2) sia per l'attivazione di meccanismi immunomediati. Se è ben noto come la polmonite interstiziale con insufficienza respiratoria sia la manifestazione clinica più tipica, sono stati descritti vari quadri di natura vascolare e disocoagulativa, alterazione del sistema nervoso centrale, caratteristici deficit di varia gravità di olfatto e gusto.

In ambito cardiologico sono state segnalate miocarditi e in generale la presenza del virus può favorire l'instaurarsi di uno stato protrombotico.

Eguale, l'apparato digerente può essere coinvolto e la comparsa di diarrea è fenomeno non raro.

I disturbi di natura psichiatrica sono più difficile da interpretare ma il ruolo del virus a livello neurologico non è di secondaria importanza. La malattia da SARS-CoV-2 si manifesta con sintomi respiratori clinicamente variabili.

In generale l'evoluzione prevede febbre, tosse secca, profonda astenia, fino ai livelli più gravi di dispnea.

Nei bambini e nei giovani adulti l'andamento può essere del tutto asintomatico, mentre negli adulti dopo i 65-68 anni o in caso di comorbidità il rischio aumenta sensibilmente fino alla grave insufficienza respiratoria e morte.

L'incubazione dal contagio alla comparsa dei sintomi varia da 1 a 14 giorni, ma in genere è di circa 5 giorni. Quando compaiono i sintomi occorrono circa 8 giorni per il manifestarsi delle forme più gravi e l'exitus si verifica nei quadri critici dopo due settimane.

Il punto cruciale del coinvolgimento respiratorio è legato alla rapida replicazione del virus a livello polmonare. L'attivazione della risposta immunitaria con la ben nota tempesta citochinica induce la ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) fino al decesso <sup>(20) (21)</sup>.

### ■ EVOLUZIONE CLINICA E TERAPIA

Nella storia naturale di COVID-19 [COrona VIRUS Disease] sono state proposte varie modalità per classificare i singoli stadi della malattia e del suo decorso.

Dai casi asintomatici o paucisintomatici l'inquadramento del quadro clinico include le forme gravi fino agli stadi critici nei quali si ricorre alla ventilazione meccanica in terapia intensiva, con *multiorgan failure* e shock terminale.

Dalla sua comparsa pandemica all'inizio del 2020 sono stati proposti vari approcci terapeutici per contrastare il COVID-19, basati sulle caratteristiche del virus, sulle implicazioni dirette e indirette della risposta immunitaria, miranti a contenere i danni associati/indotti dalla presenza del virus o dalla reazione verso il virus.

I vari tentativi sono periodicamente aggiornati e cercano di rispondere all'ansia giustificata presente nella popolazione generale, non sempre aiutata da un'informazione adeguata e corretta.

Le domande assumono spesso il valore di un conforto psicologico, soprattutto quando non si

hanno armi concrete di contenimento. Tuttavia progressi sono stati fatti e sebbene molto resti ancora da fare, sia nella conoscenza di base sia nel ritorno in clinica, ai nostri giorni la scienza medica è meno disorientata rispetto all'inizio della pandemia <sup>(22)</sup>.

Tra gli argomenti terapeutici proposti per contenere il danno da SARS-CoV-2 ha avuto un qualche successo l'impiego di *plasma iperimmune*.

La strategia è concettualmente semplice: utilizzando il plasma di individui guariti da COVID-19, si iniettano nei malati gli anticorpi che dovrebbero contrastare gli effetti patologici del virus. In buona sostanza vengono somministrate immunoglobuline neutralizzanti che entrano in gioco nella risposta immunitaria e che, grazie ad anticorpi specifici (presenti almeno in una certa quantità) siano in grado di contenere l'infezione di nuove cellule nello stesso paziente <sup>(23)</sup>.

L'impiego di plasma è ben noto in letteratura ed è stato impiegato in varie infezioni virali. Si ricordano per esempio l'uso contro il virus Ebola, la MERS, le influenze aviarie (H5N1 e H1N1) <sup>(24)</sup>.

Dall'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 sono stati attivati diversi protocolli, esaminati nell'ambito della Cochrane Library (aggiornata al 12 ottobre 2020). Gli autori <sup>(25)</sup> concludono come si riporta:

**“CERTAINTY OF THE EVIDENCE:**

*Our certainty (confidence) in the evidence was low or very low because there were only two RCTs and most studies did not use reliable methods to measure their results.*

*Furthermore, participants received various treatments alongside convalescent plasma, and some had underlying health problems.*

**CONCLUSION:**

*We are uncertain whether plasma from people who have recovered from COVID-19 is an effective treatment for people hospitalised with COVID-19 and whether convalescent plasma affects the number of serious unwanted effects.*

*These findings could be related to the natural*

*progression of disease, other treatments or to convalescent plasma.*

*Our searches found 138 ongoing studies, of which 73 are randomised.*

*This is the second update of our review, and we will continue to update this review.”*

## ■ EVOLUZIONE CLINICA E TERAPIA

Il ruolo immunomodulante delle IVIgG si realizza utilizzando alte dosi con alcune varianti nelle modalità di infusione, legate al tentativo di realizzare un valido approccio individualizzato.

La domanda relativa all'impiego delle IVIgG non iperimmuni si pone dal momento che molti aspetti, soprattutto nella risposta immunitaria al virus nelle fasi iniziali dell'infezione, sono il prodotto di un sistema “disregolato”.

In letteratura esistono varie linee-guida per l'uso delle immunoglobuline in terapia <sup>(26)</sup> <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup> ma la singolarità della nuova esperienza in corso di COVID-19 impone prudenza nel valutare i casi riportati e aiuta ad analizzare se esiste un ruolo significativo di questo approccio, anche come terapia di supporto in casi selezionati.

In generale non abbiamo conoscenza se prodotti derivati da plasma di donatori senza infezione da SARS-Cov-2 abbiano titoli elevati di anticorpi neutralizzanti anti SARS-CoV-2. Resta quindi un problema aperto comprendere se la policlonalità delle immunoglobuline o altre componenti presenti in flaconi con IVIgG siano in grado di avere un effetto benefico nel corso della malattia.

In uno studio sulla risposta immunitaria <sup>(29)</sup> in corso di infezione è stato messo in evidenza un fenomeno molto importante: antibody-dependent enhancement (ADE).

In questo meccanismo si sottolinea come il ruolo dei recettori Fc possa giocare una funzione critica non vantaggiosa.

In buona sostanza gli anticorpi potrebbero favorire l'ingresso del virus e il legame con recettori di inibizione determinerebbero una ridotta capacità di risposta antivirale, con aumentata liberazione delle stesse particelle di SARS-Cov-.2.

Egualemente gli anticorpi possono causare un'attivazione della via complementare e del sistema antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC).

In entrambe le circostanze una squilibrata, eccessiva attivazione del sistema consentirebbe la liberazione di citochine e chemochine, con amplificazione della patologia indotta.

Si tratta di un argomento importante, da valutare con prudenza critica, e gli stessi autori concludono che *while experimental evidence to prove or disprove immune enhancement as a pathogenic basis of severe Covid-19 remains to be obtained, current knowledge on the mechanism of ADE and immune enhancement collectively suggest that the risk that hyperimmune globulin or a highly efficacious vaccine pose to exacerbating disease is low. Most descriptions of ADE occur in experimental settings without strong clinical support.*

Un buon punto di riferimento per un approccio all'uso di immunoglobuline non specifiche per SARS-CoV-2 si trova nel report aggiornato di NIH<sup>(30)</sup> come di seguito riportato.

Risulta comunque non inopportuno segnalare alcuni dei report che, criticamente valutati, aiutino nella comprensione della reale possibilità di successo terapeutico.

Per esempio, un lavoro dell'aprile 2020, su casistica limitata, già forniva indicazione favorevole in casi di compromissione polmonare utilizzando IVIgG come trattamento adiuvante<sup>(31)</sup>.

Egualemente un'indagine preliminare di Sakoulas veniva proposta nel luglio 2020, fornendo ulteriori dati incoraggianti sempre nel contesto di adeguata casistica selezionata<sup>(32)</sup>.

D'altro canto è ben noto in letteratura come *hdIVIgG* abbiano rappresentato e rappresentino un fondamentale supporto terapeutico in sindromi autoimmuni a carico del sistema nervoso (per es. nella sindrome di Guillaine-Barrè)<sup>(33) (34)</sup>.

Il significato funzionale non si esaurisce pertanto nel solo controllo delle complicanze infettive<sup>(35) (36) (37)</sup> ma il loro potenziale d'uso può trovare un ruolo anche nel setting dei fenomeni disregolatori COVID-19 correlati.

## Immunoglobulins: Non-SARS-CoV-2 Specific

Last Updated: July 17, 2020

### Recommendation

- The COVID-19 Treatment Guidelines Panel **recommends against** the use of non-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-specific **intravenous immunoglobulin (IVIg)** for the treatment of COVID-19, except in a clinical trial (AIII). This recommendation **should not preclude** the use of IVIg when otherwise indicated for the treatment of complications that arise during the course of COVID-19.

### Rationale for Recommendation

It is unknown whether products derived from the plasma of donors without confirmed SARS-CoV-2 infection contain high titer of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. Furthermore, although other blood components in IVIg may have general immunomodulatory effects, it is unclear whether these theoretical effects will benefit patients with COVID-19.

### Clinical Data for COVID-19

*This study has not been peer reviewed.*

A retrospective, non-randomized cohort study of IVIg for the treatment of COVID-19 was conducted across eight treatment centers in China between December 2019 and March 2020. The study showed no difference in 28-day or 60-day mortality between 174 patients who received IVIg and 151 patients who did not receive IVIg.<sup>1</sup> More patients in the IVIg group had severe disease at study entry (71 patients [41%] with critical status in the IVIg group vs. 32 patients [21%] in the non-IVIg group). The median hospital stay was longer in the IVIg group (24 days) than in the non-IVIg group (16 days), and the median duration of disease was also longer (31 days in the IVIg group vs. 23 days in the non-IVIg group). A subgroup analysis that was limited to the critically ill patients suggested a mortality benefit at 28 days, which was no longer significant at 60 days.

The results of this study are difficult to interpret because of important limitations in the study design. In particular, patients were not randomized to receive either IVIg or no IVIg, and the patients in the IVIg group were older and more likely to have coronary heart disease than those in the non-IVIg group. In addition, the IVIg group had a higher proportion of patients with severe COVID-19 disease at study entry. Patients in both groups also received many concomitant therapies for COVID-19.

## CONCLUSIONI

**A**llo stato attuale delle conoscenze sull'uso di immunoglobuline iperimmuni e IVIgG in corso di COVID-19, non si possono ancora trarre linee di indirizzo generale. Resta importante identificare le circostanze cliniche che rendono le opzioni realmente utilizzabili a vantaggio del malato.

Se il trattamento con anticorpi derivati da plasma di soggetti immuni post-COVID-19 [ref. 25] trova comunque un suo specifico rationale terapeutico nell'ambito della stessa storia naturale della malattia, le IVIgG ad alte dosi dovrebbero essere impiegate in protocolli definiti con adeguata impostazione esecutiva per la ricerca di un efficace rapporto costo/beneficio, in particolar modo considerando studi collaborativi multicentrici, che utilizzino parametri di valutazione condivisi e confrontabili.

## BIBLIOGRAFIA

1. De Martino M, Rossi ME, Vierucci A. *Gli anticorpi. Biologia e uso clinico. Annali Sclavo n. 1 (collana monografica). Siena: Ed. Sclavo SpA 1984.*
2. Cohn EJ, Mc Meekin TL, Oncley JL et al. *Preparation and properties of serum and plasma proteins. V. Size and charge of proteins separating out upon equilibration across membranes with ammonium sulphate, solutions of controlled pH, ionic strength and temperature J Am Chem Soc 1940; 62: 3386.*
3. Oncley JL, Melin M, Richert DA, et al. *The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen, and b1 lipoprotein into subfractions of human plasma J Am Chem Soc 1949; 71: 541.*
4. Brekke OH, Sandlie I. *Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. Nature Rev Drug Discovery 2003; 2:52.*
5. Schroeder HW, Cavacini L. *Structure and function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol 2010; 125:41-52.*
6. Abe Y, Gor J, Bracewell DG, et al. *Masking of the Fc region in human IgG4 by constrained X-ray scattering modelling: implications for antibody function and therapy. Biochem J 2010; 432:101-111.*
7. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *Highdose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet 1981; 1:1228-31.*
8. Nimmerjahn F, Ravetch JV. *The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. J Exp Med 2007; 204:11-15.*
9. Nimmerjahn F, Ravetch JV. *Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. Ann Rev Immunol 2008; 26:513-533.*
10. Martin TD. *IGIV: contents, properties, and methods of industrial production – evolving closer to a more physiologic product. Int Immunopharmacol 2006; 6:517-22.*

11. Luzi G *IVIg: storia di un'idea* GSE srl-Edizioni, 2005.
12. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001; 291:484–6.
13. Bayry J, Fournier EM, Maddur MS, Vani J, Wootla B, Siberil S, et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies. *J Autoimmunity* 2011; 36:9–15.
14. Siragam V, Brinc D, Crow AR, Song S, Freedman J, Lazarus AH. Can antibodies with specificity for soluble antigens mimic the therapeutic effects of intravenous IgG in the treatment of autoimmune disease? *J Clin Invest* 2005; 11:155–60.
15. Luzi G *Immunomodulanti naturali: le immunoglobuline IgG dal laboratorio alla clinica* Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2011; 6: 27-35.
16. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* (2020). [6 Ottobre 2020] <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459>.
17. Stadnytskyi, V., Bax, C. E., Bax, A. & Anfinrud, P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 11875–11877 (2020).
18. Meselson, M. Droplets and aerosols in the transmission of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 382, 2063 (2020).
19. van Doremalen, N. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 1564–1567.
20. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–1242.
21. Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513.
22. BS Kamps, C. Hoffmann – COVID Reference / ITA 2020.4 Ed Steinhauser-Verlag 6 see. 2020.
23. Perotti C, Baldanti F, Bruno R. et al Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter trial *Haematologica* Early view Jul 23, 2020 <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.261784>.
24. Hamed MA An overview on COVID-19: reality and expectation *Hamed Bulletin of the National Research Centre* (2020) 44:86 <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00341-9>.
25. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review *Cochrane Systematic Review - Intervention* Version published: 12 October 2020 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600.pub3>.
26. NHS [Royal Cornwall Hospitals] -Use of Human Normal Immunoglobulin (IVIg/SCIg) Clinical Guideline V3.0 January 2019.
27. 28 June 2018 EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg).
28. Linee guida sull'uso delle soluzioni delle immunoglobuline e di albumina umana Tradotte e adattate da: NHS – Scotland Clinical Guidelines for Immunoglobuline use Marzo 2012.
29. Ruklanthi de Alwisa, b , Shiwei Chena , Esther S. Gana , Eng Eong Ooia, Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development *EBioMedicine* 55 (2020) 102768-
30. NIH/COVID-19 Treatment Guidelines Downloaded from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 11/21/2020.
31. Xie Y, Cao S, Dong H et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19 *Jour of Infection/Letter to the Editor* 2020; 81:318-356 / <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.044> [pag. 340-343].
32. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R et al Intravenous immunoglobulins (IVIg) significantly reduces respiratory morbidity in COVID-19 pneumonia: a prospective randomized trial *medRxiv preprint* (version posted July 25,2020).
33. Scoppetta C, Di Gennaro G, polverino F – Edit. – High dose intravenous immunoglobulins as a therapeutic option for COVID-19 pts *Eur Rev Med Pharmacol* 2020; 24:5178-5179.
34. Zhao H, Shen D, Liu J et al Guillain-Barrè syndrome associate with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19:383-384.
35. Nguyen A, Habiballah SB, Platt C et al. Immunoglobulins in the treatment of CoViD-19 infection: proceed with caution *Clinical Immunology* 216 (2020) 108459.
36. Cao W, Liu X, Bai T, 3 et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients with Coronavirus Disease 2019 *Open Forum Infectious Diseases* - <https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/7/3/ofaa102/5810740>.
37. Reynaga E, y, Carrillo J, y, Jose Ramon Santos J et al. -Letter to the Editor - Outcome of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia treated with high-dose immunoglobulin therapy in a prospective case series *Clinical Microbiology and Infection* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.010> 1198-743X/© 2020.