

## Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Update del 29 aprile 2020

(prima pubblicazione: 2 aprile 2020)

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

L'uso off-label è consentito unicamente nell'ambito del piano nazionale di gestione dell'emergenza COVID-19 e nel rispetto degli elementi di seguito riportati.

<p><b>Inquadramento</b></p> <p>L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200 mg o corrispondente generico) è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. È un antimalarico, attualmente utilizzato nel nostro Paese in campo reumatologico alla dose di 200 mg x 2 anche per periodi molto prolungati; esiste quindi ampia esperienza clinica (superiore rispetto alla cloroquina) riguardo alla sua tollerabilità.</p>	
<p><b>Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</b></p>	<p><b>Razionale</b></p> <p>Idrossiclorochina (HCQ) e cloroquina (CQ) (ed i loro metaboliti attivi) hanno dimostrato <i>in vitro</i> o in modelli animali di possedere un effetto antivirale attraverso l'alterazione (aumento) del pH endosomiale che è determinante per la fusione virus-cellula. Tali farmaci inoltre interferiscono sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-COV-2. Dati <i>in vitro</i> riportano che la CQ è in grado di bloccare la replicazione virale di SARS-COV-2 a dosi utilizzate nella pratica clinica. Oltre all'azione antivirale, entrambi i farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergisticamente potenziare l'effetto antivirale <i>in vivo</i>.</p> <p>Da studi <i>in vitro</i> sembra inoltre che gli effetti sulle cellule sono osservabili sia quando il farmaco è presente prima sia quando è presente dopo l'inoculo virale.</p> <p>CQ e HCQ si distribuiscono in tutto il corpo incluso il polmone dove sembrano concentrarsi. La scelta di HCQ deriva da una maggiore efficacia <i>in vitro</i>; secondo uno studio recente, l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-COV-2 a concentrazioni minori rispetto alla CQ.</p>
<p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>	<p><b>Studi clinici</b></p> <p><b>Studi al 2 aprile 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- esistono alcuni risultati aneddotici;</li> <li>- i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della cloroquina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19;</li> <li>- una <i>consensus</i> pubblicata in Cina durante la pandemia a Huan ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG.</li> <li>- Uno studio osservazionale retrospettivo su una coorte di 940 pazienti con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della cloroquina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla cloroquina).</li> </ul>

	<p><b>Aggiornamento al 29 aprile 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 30 marzo 2020: i dati preliminari di un RCT in doppio cieco su 62 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite di grado moderato, che ha confrontato HCQ (200 mg x 2 per 5 giorni) vs “<i>lo standard of care</i>” (SOC), rappresentato da antivirali, antibiotici, immunoglobuline e/o corticosteroidi, sembrano mostrare un miglioramento statisticamente significativo di alcuni sintomi e del quadro TAC.</li> <li>- 14 aprile 2020: i dati di un RCT in aperto su 150 pazienti COVID-19 ricoverati per polmonite che ha confronto HCQ (1.200 mg/die x 3 gg poi 800 mg/die per 2-3 settimane) vs SOC non meglio definita, non evidenziano nessuna differenza sull’esito primario (clearance virale a 28 gg). L’unico risultato positivo deriva da un’analisi post hoc in un sottogruppo di pazienti che non assumevano antivirali in cui si osserva un maggior effetto sui sintomi. La frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con HCQ era del 30% (di cui 2 EA gravi: l’EA più frequente era la diarrea) vs il 9 % nel gruppo SOC.</li> </ul> <p>Complessivamente la qualità dei 2 RCT risulta molto bassa, in particolare da notare: la poca chiarezza circa le modalità di selezione dei partecipanti che comunque almeno nello studio di maggiore numerosità erano sintomatici da numerosi giorni (mediamente 16), la scarsa numerosità del campione, la mancanza in un caso delle condizioni di cecità e la presenza di uno standard di cura nei gruppi confrontati in cui erano presenti numerosi farmaci di non provata efficacia sul COVID-19, variamente associati fra loro; inoltre l’esito primario non sempre è clinico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Due studi retrospettivi (non ancora pubblicati ufficialmente) sull’utilizzo in emergenza dell’HCQ, da sola o in associazione con azitromicina, mostrano alcuni segnali di sicurezza di cui è importante tenere conto.</li> </ul> <p>In un primo studio multicentrico internazionale su una coorte di 956.374 pazienti reumatici con uso prevalente di HCQ, il confronto fra coloro in cui è stato rilevato un uso incidente di azitromicina (323.122 casi) e coloro che hanno aggiunto incidentalmente amoxicillina (351.956 casi) mostra che alla combinazione di HCQ+azitromicina è associato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare a 30 giorni [HR 2,19 IC: 1,22-3,94].</p> <p>Inoltre, nella stessa casistica, il rischio di eventi avversi gravi non è apparso maggiore nei trattamenti incidenti con HCQ (956.374) a breve termine (30 giorni) rispetto ai trattamenti con sulfasalazina (310.350). Tale dato è stato confermato anche da un’analisi secondaria di casi consecutivi autocontrollata.</p> <p>Un secondo studio multicentrico condotto negli USA riporta i risultati di un’analisi retrospettiva su 362 pazienti di sesso maschile ricoverati per infezione da SARS-CoV-2 ed esposti a HCQ (97 pz.) a HCQ+azitromicina (113 pz.) o non esposti a HCQ (158 pz.). L’analisi mostra che l’HCQ, con o senza azitromicina, non riduce il rischio di evoluzione verso la ventilazione meccanica, e al contrario si osserva un aumento del rischio di mortalità complessiva [HR 2,61; 95% CI:1,10-6,17; P=0,03] nei pazienti trattati con HCQ da sola rispetto ai pazienti non trattati con HCQ. Inoltre nel sottogruppo dei pazienti in ventilazione meccanica non si è osservata nessuna differenza nella mortalità fra i pazienti esposti e non esposti a HCQ.</p> <p>Mentre il primo studio è di dimensioni rilevanti e metodologicamente robusto, nel secondo caso la numerosità molto limitata di ogni gruppo osservato non consente di trarre conclusioni definitive e induce a suggerire l’esecuzione di studi randomizzati metodologicamente adeguati.</p>
<p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>	<p><b>Linee di Indirizzo per l’uso terapeutico</b></p> <p>In questa fase di emergenza, considerate le premesse sopradescritte, l’uso terapeutico dell’idrossiclorochina può essere considerato sia nei pazienti COVID-19 di minore gravità gestiti a domicilio sia nei pazienti ospedalizzati.</p>

	<p>Il prescrittore considerare caso per caso il rapporto rischio/beneficio valutando, anche alla luce delle più recenti evidenze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>le patologie associate.</b> Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici).</li> <li>- <b>le associazioni farmacologiche.</b> In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT.</li> <li>- <b>l'anamnesi di favismo</b> (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito.</li> </ul> <p><b>Lo stato attuale delle conoscenze sconsiglia l'utilizzo dell'idrossiclorochina, in associazione con lopinavir/ritonavir o con azitromicina, al di fuori di studi clinici.</b></p> <p><b>Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina è ormai entrato nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è auspicabile la partecipazione a studi randomizzati che ne valutino l'efficacia.</b></p> <p><b>Si vedano anche le schede su lopinavir/ritonavir</b>  <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/lopinavir_ritonavir_02.04.2020.pdf/64b8cf03-acf1-e9fa-80fa-c6d3ecba5f7d">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/lopinavir_ritonavir_02.04.2020.pdf/64b8cf03-acf1-e9fa-80fa-c6d3ecba5f7d</a></p> <p><b>e su azitromicina</b>  <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b</a></p> <p><b>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico</b>  <b>Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni in vitro, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare.</b>  <b>L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.</b></p>
<p><b>Quali sono le raccomandazioni degli organismi internazionali?</b></p>	<p><b>EMA:</b> Il 24 Aprile l'Agenzia Europea ha richiamato l'attenzione sui rischi di reazioni avverse, anche gravi, associati all'uso dell'HCQ e CQ. In particolare, mentre eventi avversi possono manifestarsi anche a dosaggi terapeutici, le dosi più elevate possono aumentare ulteriormente i problemi legati alle alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo). L'EMA è a conoscenza dell'attuale utilizzo di HCQ nell'ambito della pandemia COVID19 e invita i prescrittori ad un particolare monitoraggio oltre a sollecitare studi clinici sull'efficacia del farmaco nella COVID19.</p> <p><b>FDA:</b> Il 25 Aprile L'Agenzia USA avverte di essere a conoscenza di segnalazioni di gravi problemi del ritmo cardiaco in pazienti (ospedalizzati e non) con COVID-19 trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT, specialmente in pazienti con insufficienza renale. Tali segnalazioni di reazioni avverse includono tachicardia o fibrillazione ventricolare o <i>torsades de pointes</i> e comprendono alcuni casi fatali.</p> <p><b>WHO:</b> L'utilizzo di alte dosi HCQ o CQ può essere associato a eventi avversi seriamente negativi per la salute. Gli antibiotici non devono essere usati come mezzo di prevenzione o trattamento di COVID-19.</p>
<p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?</b></p>	<p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p>Se in monoterapia: 1° giorno somministrare <b>idrossiclorochina</b> 400 mg x 2/die dal 2° giorno 200 mg x 2 /die</p> <p>La durata del trattamento dovrà essere inizialmente di 5-7 giorni, da modulare eventualmente in base all'evoluzione clinica.</p> <p>L'utilizzo di dosi elevate di HCQ aumenta il rischio di eventi avversi.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica:  <a href="https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b1l3">https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b1l3</a></p>

<p><b>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?</b></p>	<p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Non ha limitazioni prescrittive. Non è richiesta la prescrizione specialistica.</p> <p>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p> <p>Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p>
<p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>	<p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <p><b>Prolungamento dell'intervallo QT</b> congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (&lt;50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p><b>Ipoglicemia</b> anche in assenza di terapia ipoglicemizante (avvisare i pazienti di tale rischio).</p> <p><b>Insufficienza epatica o renale.</b></p> <p><b>Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.</b></p> <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si vedano anche gli studi recentemente pubblicati.</p> <p>Per quanto riguarda l'uso in gravidanza la scheda tecnica conclude lasciando al clinico il bilancio fra i benefici e i rischi pur riportando che i dati, derivanti dall'impiego ampio nel trattamento di malattie autoimmuni, non mostrano un aumento del rischio di malformazioni congenite.</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020. <a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_clorochina_idrossiclorochina_GP_consolidata+COVID-19.pdf/c928750d-dcb2-f38a-41a1-1fbf6af7a767</a></p>
<p><b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b></p>	<p><b>Principali Interazioni</b> (da scheda tecnica) <b>con:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche)</li> <li>- ipoglicemizanti (diminuisce la glicemia)</li> <li>- farmaci che prolungano il QT ( in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi)</li> <li>- antiepilettici</li> <li>- ciclosporina</li> </ul> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si vedano anche gli studi recentemente pubblicati e si consulti il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a> per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p><b>Studi in corso in Italia</b></p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA <a href="https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19">https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19</a></p>
<p><b>Bibliografia</b></p>	<p>Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: <a href="https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b1l3">https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b1l3</a></p> <p>SIF: Scheda informativa Clorochina/idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 <a href="https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf">https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_Informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf</a></p> <p>Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. <a href="https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0">https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0</a></p> <p>Xueting Yao et al: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) <a href="https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998">https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998</a></p> <p>Gao J et Al: letter: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies BioScience Trends. 2020; 14(1):72-73. <a href="https://www.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en">https://www.istage.ist.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/pdf-char/en</a></p> <p>Corteggiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care 2020, <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub</a> (article in press)</p>

	<p>Aviña-Zubieta J A et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> 1998;<b>57</b>:582–587 . <a href="https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases">https://www.researchgate.net/publication/13394691_Long_term_effectiveness_of_antimalarial_drugs_in_rheumatic_diseases</a></p> <p>Mohammad S. Et Al. Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care &amp; Research 2018; 70, 481–485 <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296</a></p> <p>Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirusdisease-19 (COVID-19). <i>J Zhejiang Univ (Med Sci)</i>; 2020.</p> <p>Wei Tang et Al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1</a></p> <p>Lane JCE et Al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1</a></p> <p>Magagnoli J et Al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. <a href="https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2">https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2</a></p> <p>European Medicine Agency. COVID-19: reminder of risk of serious side effects with chloroquine and hydroxychloroquine <a href="https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine">https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine</a></p> <p>FDA Drug Safety Communication <a href="https://www.fda.gov/media/137250/download">https://www.fda.gov/media/137250/download</a></p> <p>World Health Organization <a href="https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic">https://www.who.int/news-room/q-a-detail/malaria-and-the-covid-19-pandemic</a></p>
--	--