

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

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'<b>idrossiclorochina</b> (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della cloroquina chimicamente molto simile e che ne condivide il meccanismo d'azione. Attualmente nel nostro Paese è utilizzata 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 sinergicamente 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>Rispetto alla patologia da COVID-19:</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> recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG.</li> </ul> <p>Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione 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).</p>
<p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>	<p><b>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</b></p>

	<p><b>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.</b></p> <p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando:</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>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir né l'eventuale aggiunta di azitromicina.</b></p> <p>Ciò è sostenuto dai dati di sicurezza attualmente disponibili che richiamano ulteriormente alla cautela in caso la si associ a farmaci che potrebbero potenziarne la tossicità, in assenza di chiare evidenze di un miglioramento dell'efficacia a seguito della combinazione. Non esiste alcuna prova che l'ulteriore aggiunta di antibiotici (es. azitromicina) sia sicura e che migliori l'evoluzione della malattia.</p> <p><b>Poiché l'uso terapeutico dell'idrossiclorochina sta entrando nella pratica clinica sulla base di evidenze incomplete, è urgente uno studio randomizzato che ne valuti l'efficacia clinica.</b></p> <p><b>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico</b> Al momento l'uso profilattico è basato esclusivamente su osservazioni <i>in vitro</i>, per cui non esistono indicazioni neppure in merito alle dosi da utilizzare.</p> <p>L'uso profilattico deve essere quindi considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici.</p>
<p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla 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>Idealmente la durata del trattamento dovrà essere di almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.</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 è richiesta la prescrizione specialistica.</p> <p>Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. L'acquisizione del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p> <p>La modalità di dispensazione potrà essere stabilita in base alle direttive delle autorità sanitarie locali.</p>
<p><b>Quali sono i maggiori rischi</b></p>	<p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica): <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</p>

<p><b>in termini di reazioni avverse?</b></p>	<p>(&lt;50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p><b>Ipoglicemia</b> anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (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 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 disponibili derivanti dall'ampio impiego 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</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>- ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia)</li> <li>- farmaci che prolungano il QT ( in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi)</li> <li>- antiepilettici</li> <li>- ciclosporina</li> </ul> <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a></p> <p>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</p> <p><a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</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=m0b113">https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&amp;retry=0&amp;sys=m0b113</a></p> <p>SIF: Scheda informativa Cloroquina/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) [accesso 20 marzo 2020]</p> <p>J Antonio Aviña-Zubieta et al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis</i> 1998;57:582-587 .  <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>Samya Mohammad 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>