Coronavirus e idrossiclorochina: c'era una volta l'Evidence Based Medicine

Data 01 aprile 2020
Categoria infettivologia

Quali sono gli studi su coronavirus e idrossiclorochina e che conclusioni se ne possono trarre?

La pandemia da Covid-19, che sta causando il **collasso** del nostro sistema sanitario con migliaia di morti e ricoverati in terapia intensiva, ha costretto i medici ad adottare schemi terapeutici senza prove di efficacia, sulla base dell'esperienza dei medici cinesi.
In questa pillola ci occuperemo della idrossiclorochina e dell'azitromicina, spesso usati insieme in modo, scelta, a parere di chi scrive, impropria e potenzialmente pericolosa.

Idrossiclorochina: quali studi?

Recentemente l'AIFA ha rilasciato un documento che autorizza l'utilizzo di farmaci off label per il trattamento dell'infezione da Covid-19.
Un recente documento di consenso cinese si è occupato della clorochina come farmaco efficace nel ridurre la durata della degenza ospedaliera e migliorare la prognosi nella polmonite da Covid-19.

La clorochina oltre ad essere un farmaco antimalarico, viene utilizzata per il trattamento di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. Ricerche precedenti hanno dimostrato che la clorochina esercita effetti antivirali attraverso diversi meccanismi.

Modifica il pH degli endosomi producendo un significativo effetto inibitorio sui virus che invadono le cellule attraverso la via dell'endosoma (il virus della malattia di Borna, il virus della leucemia aviaria e il virus Zika).
Allo stesso tempo, la clorochina può influenzare la replicazione virale inibendo l'espressione del gene virale influenzando, così, l'autofagia nei polmoni dei topi H5N1 dell'influenza aviaria e riducendo il danno alveolare.

Due team di ricerca indipendenti hanno scoperto che la clorochina ha attività anti-SARS a livello cellulare. I risultati dell'Università di Lovanio, in Belgio, mostrano che la clorochina può inibire la replicazione del virus nella linea cellulare Vero E6 indotta da SARS-CoV con una concentrazione inibitoria del 50%, simile a quella ottenuta durante il trattamento della malaria acuta.
Uno studio condotto dal CDC statunitense ha mostrato che la clorochina inibisce la replicazione del virus riducendo la glicosilazione terminale dei recettori dell'enzima ACE2 (che converte l'angiotensina sulla superficie delle cellule Vero E6) interferendo con il legame dei recettori SARS-CoV e ACE2.
Il 21 gennaio 2020 uno studio dell'Istituto di virologia di Wuhan ha dimostrato che l'aggiunta del remdesivir alla clorochina ha un effetto additivo nell'inibire il Covid-19.

Tutto questo emerge da **studi osservazionali e raccomandazioni di esperti non da RCT** . Attualmente sono in corso presso l'OMS RCT e nel registro dei trial clinici ci sono 10 studi su cloro/idrossiclorochina e un solo studio sull'associazione azitromicina clorochina in corso.

Associazione clorochina azitromicina

Questa associazione adottata in protocolli italiani, e cavallo di battaglia del Presidente degli Stati Uniti, deriva da uno studio in aperto francese di 36 pazienti, a sei dei quali fu somministrata, oltre alla clorochina, anche l'azitromicina. Questo studio non dovrebbe essere considerato in tempi normali (ma neanche in tempi di emergenza) come risolutivo a causa della parzialità e dei molteplici bias presenti .

Da non sottovalutare potenziale **pericolosità dell'associazione** : entrambi i farmaci possono dare prolungamento del QT, con il rischio di gravi aritmie, e in associazione possono essere additivi.
E' sufficiente inserire i due farmaci associati nell' **app intercheck del Mario Negri** per verificarne la potenziale pericolosità(https://intercheckweb.marionegri.it).

Da notare, inoltre, che il protocollo dello Spallanzani e della SIMIT non prevede questa associazione, ma la sola clorochina .
Si veda anche questo documento Belga: https://tinyurl.com/wlyw36v

Infine una domanda: perchè usare una associazione di farmaci sperimentata su soli sei pazienti e potenzialmente pericolosa?

ClementinoStefanetti

Bibliografia

1.AIFA. Azioni intraprese per favorire la ricerca e l'accesso ai nuovi farmaci per il trattamento del Covid-19. https://tinyurl.com/sjd4y3q

2.Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. The multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Published 2020-03-12.

3.Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. https://tinyurl.com/rfr8rnv

4.Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmissionScience China Life Sciences. (2020-1) https://tinyurl.com/w4kg7pm

5.Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. https://tinyurl.com/s6fecc7

6.https://tinyurl.com/sgayvzm

7.National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. https://tinyurl.com/wtdfq56

8.Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19. SIMIT Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali SEZIONE REGIONE LOMBARDIA. https://tinyurl.com/s6prqc2