# Associazione Idrossiclorochina/azitromicina: linee guida dell'ACC

**Data** 06 aprile 2020
**Categoria** infettivologia

L American College of Cardiology ha pubblicato il 29 marzo 2020 della linee guida per l 'uso della associazione tra idrossiclorochina e azitromicina.

Ricerche cliniche preliminari e in vitro hanno suggerito che l'idrossiclorochina da sola o in associazione con l'azitromicina **potrebbe** rivelarsi un trattamento efficace per COVID-19. Tuttavia, la clorochina, l'idrossiclorochina e l'azitromicina **prolungano l'intervallo QT** , sollevando preoccupazioni circa il rischio di morte aritmica da uso individuale o concomitante di questi farmaci.

L'America College of Cardiology ha pubblicato le linee guida per guidare i medici ad un uso corretto di questi farmaci minimizzando i rischi legati al prolungamento del QTc e alla morte improvvisa .

Attualmente non ci sono prove di efficacia ma prove sperimentali e pubblicazioni aneddotiche. Alcune regioni italiane hanno stilato protocolli per l'uso sia ospedaliero che domiciliare della idrossiclorochina da sola o in associazione con azitromicina. Quest'ultima usata per sfruttare le sue capacità antinfiammatorie, immunomodulanti e antivirali .
L'American College of Cardiology (ACC) consiglia fortemente l'arruolamento dei pazienti in protocolli di ricerca clinica mentre nei casi trattati a domicilio dovrebbero essere bilanciati rischi e benefici.

**Aritmogenicità di idrossiclorochina e azitromicina**

Il prolungamento dell'intervallo QT indotto da farmaci è considerato un indicatore surrogato di aumentato rischio di torsioni di punta (TdP), una tachicardia ventricolare polimorfica potenzialmente letale.
Tuttavia, la relazione tra prolungamento dell'intervallo QT e rischio di TdP è complessa e poco chiara. Il rischio di TdP non è una funzione lineare della durata del QT né dell'entità del cambiamento; alcuni farmaci che prolungano il QTc non sono associati ad un aumento della morte aritmica. Sebbene solo una piccola parte dei pazienti con prolungamento dell'intervallo QTc soffra di TdP, il prolungamento dell'intervallo QT associato al farmaco è un indicatore dell'aumento della mortalità aritmica e non aritmica e pertanto continua ad essere una parametro importante della sicurezza di un farmaco.

I dati sulla cloro/idrossiclorochina, utilizzati da circa 70 anni e diversi centinaia di milioni di cicli in tutto il mondo, li rendono tra i farmaci più utilizzati nella storia, senza segnalazioni di morte aritmica da parte dell'OMS. Tuttavia, l'assenza di un sistema attivo di sorveglianza della sicurezza dei farmaci nella maggior parte dei paesi limita le rassicurazioni derivanti da queste osservazioni.

Per l'azitromicina, un antibiotico macrolide, studi epidemiologici hanno stimato un eccesso di 85,2 decessi cardiovascolari che si presumono aritmici per 1 milione di cicli completati, sebbene studi recenti suggeriscano che questo può essere sopravvalutato.

Esistono dati limitati che valutano la sicurezza della terapia di associazione, tuttavia studi in vivo non hanno mostrato effetti aritmici sinergici dell'azitromicina con o senza clorochina/idrossiclorochina.

È noto che **numerosi fattori contribuiscono** ad aumentare il rischio di TdP indotta da farmaci, tra cui sesso femminile, cardiopatie strutturali, sindromi congenite del QT lungo, disturbi elettrolitici, insufficienza epatica e renale e concomitanti farmaci che prolungano il QT. La sicurezza dei farmaci che prolungano il QT può essere massimizzata da un attento monitoraggio e ottimizzazione di questi fattori. Un punteggio di rischio è stato ottenuto e validato da Tisdale et al. tra i pazienti ricoverati in unità di cura cardiache. Un punteggio Tisdale di < 6 prevede un rischio basso, 7-10 rischio medio e > 11 rischio alto.

**Punteggio di rischio per il prolungamento del QTc associato a farmaci**

Età =/> 68 anni = 1
Sesso femminile = 1
Diuretico dell'ansa = 1
Potassio sierico = < 3,5 mEq/L = 2
QTc basale = > 450 ms = 2
Infato Miocardico Acuto = 2
Due o più farmaci che prolungano il QTc = 3
Sepsi = 3
Scompenso cardiaco = 3
Un farmaco che prolunga il QTc = 3

Punteggio di rischio massimo 21

**Consigli per l'uso domiciliare**

a. Controllare in anamnesi storia di eventuale deficit di Glucosio-6-Fosfato-Deidrogenasi, prolungato QT e farmaci che prolungano il QT.
b. Valutare ECG basale e funzionalità renale, funzionalità epatica, potassio e magnesio sierico, se non possibile somministrare potassio e magnesio.
c. Evitare, se possibile, i farmaci che prolungano il QT non indispensabili.
d. Evitare se presenza di insufficienza epatica o renale.
e. Valutare il rischio basale di prolungamento dell'intervallo QT usando il punteggio di rischio di Tisdale.
f. Monitoraggio continuo del paziente,effetti collaterali, aggiustamento della dose e/o sospensione del farmaco
g. Monitorare e/o aggiustare l'uso di farmaci che possono influenzare i cambiamenti degli elettroliti, come i diuretici dell'ansa e dei tiazidici.
h. Se predisposto, avere un canale aperto con uno specialista

Se punteggio di Tisdale se > di 11
a. Ripetere l'ECG 2-3 ore dopo la somministrazione al terzo giorno di terapia. Se il QTc aumenta di 30-60 msec o il QTc assoluto > 500msec (o > 530-550 msec se QRS > 120 msec), considerare l'interruzione della terapia.

Per il Medico di Medicina Generale è possibile usare uno strumento che la tecnologia mette a disposizione, il Kardia mobile 6L, l'unico ECG tascabile per uso consumer a 6 derivazioni interfacciato ad uno smatphone in grado di diagnosticare diverse problematiche ECGrafiche ed approvato dalla FDA per la gestione Covid-19 .

**Monitoraggio suggerito per uso ospedaliero**

È probabile che i pazienti ricoverati con COVID-19 abbiano un QTc basale più lungo e presentino rischi aritmici potenziali più elevati a causa delle sequele metaboliche e fisiologiche della malattia. Tuttavia, data la gravità della malattia, i pazienti ricoverati in ospedale e in condizioni critiche possono trarre il massimo beneficio da terapie potenzialmente efficaci. L'obiettivo dello screening QTc in questo contesto non è quello di identificare i pazienti che non sono candidati per la terapia, ma di identificare quelli che sono a maggior rischio di TdP in modo da poter attuare contromisureaggressive.

1.Baseline
a. Evitare tutti gli altri farmaci che prolungano il QT non indispensabili.
b. Valutare un ECG basale, la funzione renale, la funzione epatica, il potassio e magnesio sierico.
c. Consulenza di un cardiologo/elettrofisiologo, se possibile.

2. Controindicazioni relative
a. Anamnesi per la ricerca della sindrome del QT lungo, o
b. QTc basale > 500 msec (o > 530-550 msec in pazienti con QRS maggiore di 120 msec)

3. Monitoraggio continuo, aggiustamento della dose e sospensione del farmaco
a. Monitorare e ottimizzare quotidianamente il potassio sierico
b. Acquisire un ECG 2-3 ore dopo la seconda dose di idrossiclorochina e successivamente ogni giorno.
c. Se il QTc aumenta di 60 msec o il QTc assoluto > 500msec (o > 530-550 msec se QRS > 120 msec), interrompere l'azitromicina (se utilizzata) e/o ridurre la dose di idrossiclorochina e ripetere l'ECG quotidianamente.
d. Se il QTc rimane > di 60 msec e/o QTc assoluto > 500 msec (o > 530-550 msec se QRS > 120 msec), rivalutare il rischio/beneficio della terapia in corso, considerare la consulenza di un elettrofisiologo o considerare l'interruzione dell'idrossiclorochina.

Chedire?

Chi scrive, Medico di Medicina Geberale (MMG) che opera in prima linea nella regione più colpita, la Lombardia, ritiene che la maggior parte dei MMG non sia in grado di assistere un paziente Covid positivo con l'associazione idrossiclorochina/azitromicina.
Anzitutto per la mancanza di attrezzatura idonea a seguire il paziente e in secondo luogo per i risvolti medico-legali in caso di decesso del paziente.
Si tenga presente che una recente nota dell'AIFA non prevede la possibilità di questa associazione. Per i colleghi MMG che la usano è consigliabile richiedere il **consensoinformato** .

**ClementinoStefanetti**

**Bibliografia**

1. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID19. https://tinyurl.com/sqj6cel

2. Azithromycin Shows Anti-Zika Virus Activity in Human Glial Cells
Antimicrob Agents Chemother. 2017 Sep; 61(9): e01152-17.

3. The Immunomodulatory Effects of Macrolides—A Systematic Review of
the Underlying Mechanisms. Front Immunol. 2018; 9: 302.

4. Lista completa farmaci che allungano il QT https://tinyurl.com/toc57rm

5. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med. 2012 May 17;366(20):1881-90. https://tinyurl.com/vz4kgen

6.https://quiver.store/prodotto/kardia-6/

7. FDA creared https://tinyurl.com/t98m4ac

8. AIFA. https://tinyurl.com/sjd4y3q