Coronavirus come si è arrivati all'idrossiclorochina

Data 22 aprile 2020
Categoria infettivologia

Come si è arrivati alla Idrssiclorochina nella Covid-19?

L'idea di usare la clorochina contro il coronavirus della SARS fu lanciata da Andrea Savarino, ricercatore dell'Istituto Superiore di Sanità, nel 2003 attraverso la rivista scientifica Lancet Infectious Diseases .
L'ipotesi si basava su un'analisi della letteratura da cui si evinceva un effetto antivirale ad ampio spettro della clorochina. Inoltre quest'ipotesi teneva conto delle proprietà immunomodulanti del farmaco, usato con successo nel trattamento dell'artrite reumatoide .
L'anno successivo, dopo che l'epidemia di SARS si fermò, il gruppo di Marc Van Ranst della Katholieke Universiteit Leuven (Belgio) dimostrò gli effetti inibitori della clorochina in vitro sul coronavirus della SARS .
L'effetto fu poi confermato indipendentemente da altri gruppi di ricerca .
Nel 2009 sempre il gruppo del Prof. Van Ranst mostrò l'efficacia in vivo della clorochina, su un modello animale (topi infettati con un altro coronavirus) . L'idea di usare la clorochina in combinazione con lopinavir e ritornavir contro il coronavirus della SARS fu lanciata per la prima volta sempre da Savarino nel 2005, basandosi su osservazioni da lui precedentemente effettuate in cellule infettate con un virus di una famiglia diversa (HIV). .

"Invito tutti alla massima cautela," dichiara Andrea Savarino sul sito dell'ISS, "perché spesso effetti osservati in vitro ed in modelli animali non si rivelano poi riproducibili quando traslati all'uomo, e anche se i primi risultati sui pazienti sembrano positivi ci vorrà tempo per avere un'indicazione definitiva. Sulla base di una pregressa analisi della letteratura, raccomanderei un dosaggio di 500 mg al giorno di clorochina. Dosaggi inferiori di clorochina, almeno quando somministrata in monoterapia, hanno una bassa probabilità di esercitare effetti antivirali ed immunomodulatori significativi, come emerge da precedenti analisi della letteratura" .
Queste sperimentazioni in vitro e in vivo su animali, promettenti a detta degli Autori, non trovarono seguito per sperimentazioni sull'uomo una volta spenta l'epidemia di SARS. Si contano almeno 142 studi che sono stati registrati in vari database nazionali e internazionali che coinvolgono clorochina e idrossiclorochina, da soli o in combinazione o icon altri farmaci nella prevenzione o nel trattamento di COVID-19. La maggior parte di questi sono prove non in cieco.

Cosa dicono gli studi
Una recente revisione su un sito EBM analizza in modo dettagliato cinque studi disponibili al 14 Aprile.

1.Idrossiclorochina e azitromicina come trattamento di COVID-19: risultati di uno studio clinico non randomizzato in aperto

2. Efficacia dell'idrossiclorochina nei pazienti con COVID-19: risultati di uno studio clinico randomizzato .

3 . Uno studio pilota sull'idrossiclorochina nel trattamento di pazienti con coronavirus comune-19 (COVID-19) .

4. Nessuna evidenza di una rapida clearance antivirale o beneficio clinico con la combinazione di idrossiclorochina e azitromicina in pazienti con grave infezione da COVID-19 .

5. Nessuna evidenza di efficacia clinica dell'idrossiclorochina nei pazienti ricoverati in ospedale per infezione da COVID-19 e richiedenti ossigeno: risultati di uno studio che utilizzava dati raccolti regolarmente per emulare uno studio target .

Negli studi discussi in dettaglio sopra, ci sono importanti vizi metodologici descritti nei protocolli e poi cambiati nei rapporti che pregiudicano i risultati. Questi, anche se statisticamente significativi, non sono clinicamente rilevanti. Per esempio, risultati simili ricordano quelli sull'oseltamivir, che ha ridotto il tempo di miglioramento dei sintomi di 16,8 ore ma non ha dimostrato nessun vantaggio clinico .

Una revisione sistematica italiana uscita a marzo 2020 (15) in cui gli AA hanno incluso sei articoli (una lettera narrativa, uno studio in vitro, un editoriale francese, un documento di consenso di esperti della provincia del Guandong, due documenti orientativi nazionali, uno italiano e uno olandese) e 23 studi clinici in corso in Cina. La conclusione degli AA è che la clorochina sembra essere efficace nel limitare la replicazione di SARS-CoV-2 (virus che causa COVID-19) in vitro, ma correttamente affermano che sono urgentemente necessari dati sulla sicurezza e dati provenienti da studi clinici di alta qualità.

Infine segnalo uno studio americano sui veterani di guerra (16) che ha fatto un'analisi retrospettiva dei dati provenienti da pazienti ospedalizzati con infezione SARS-CoV-2 fino all'11 aprile 2020. I pazienti sono stati classificati in base alla loro esposizione alla sola idrossiclorochina (HC) o con azitromicina (HC + AZ) come trattamenti oltre alla gestione di supporto standard per Covid-19. I due risultati principali erano la morte e la necessità di ventilazione meccanica.
Questo studio ha mostrato che non ci sono prove che l'uso di idrossiclorochina, con o senza azitromicina, abbia ridotto il rischio di ventilazione meccanica o morte in pazienti ricoverati con Covid-19. Un aumento della mortalità complessiva è

stata identificata nei pazienti trattati con idrossiclorochina da sola, ma probabilmente veniva data a pazienti più compromessi. Ovviamente essendo uno studio retrospettivo, anche se ben fatto, non può essere preso seriamente. Questi risultati evidenziano l'importanza di attendere i risultati di studi prospettici, randomizzati e controllati in corso prima dell'adozione diffusa di questi farmaci.

Una domanda sorge spontanea: perché invece di fare studi molto discutibili in tutta fretta non si è fatto uno studio serio? E' comprensibile che questo richiede molto tempo e l'emergenza invochi tempi brevi ma la medicina moderna funziona con regole precise. Lo si è fatto per il Lopinavir/ritonavir pubblicato sul NEJM a fine marzo. (17) E non si capisce perché le intuizioni del nostro ricercatore, Andrea Savarino, non abbiano dato spazio a studi ulteriori. Come al solito l'uomo tende a dimenticare in fretta e a non far tesoro delle esperienze del passato. Foto d'epoca della epidemia spagnola. https://tinyurl.com/yb43m3oq

ClementinoStefanetti

Bibliografia

1.Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? . Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):722-7.

2.https://tinyurl.com/yd477ejt

3.In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. . Biochem Biophys Res Commun. 2004Oct8;323(1):264-8.

4. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005 Aug 22;2:69.

5. ANTIMICROBIAL Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice. AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Aug. 2009, p. 3416–3421 Vol. 53, No. 8.

6. Expanding the frontiers of existing antiviral drugs: Possible effects of HIV-1 protease inhibitors against SARS and avian influenza. Journal of Clinical VirologyVolume 34, Issue 3, November 2005, Pages 170-178

7. Clorochina e oltre: esplorazione di farmaci antireumatici per ridurre l'iperattivazione immunitaria nell'HIV / AIDS. Retrovirology. 18 giu 2015; 12: 51. doi: 10.1186 / s12977-015-0178-0.

8. Ferner RE et al. Hydroxychloroquine for COVID-19: What do the clinical trials tell us? CEBM (Centre for Evidence -Based Medicine). Pubblicato online il 14 aprile 2020. www.cebm.net/covid-19/hydroxychloroquine-for-covid-19-what-do-the-clinical-trials-tell-us

9.Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

10. Chen et al. MedRxiv 2020.03.22.20040758.

11. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University March 2020.

12. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Bene?t with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Molina et al. Médecine et Maladies Infectieuses 2002; doi:https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006

13. Mahévas et al. medRxiv 2020 https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699

14. Oseltamivir for Influenza in Adults and Children: Systematic Review of Clinical Study Reports and Summary of RegulatoryComments.
BMJ. 2014 Apr 9;348:g2545.

15. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016

16. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv preprint doi:https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920

17.A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi:0.1056/NEJMoa2001282.