

SICUREZZA DELLA CLOROCHINA NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DA COVID-19

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- L'uso *off-label* di CQ/HCQ è riservato solo ai pazienti con COVID-19 trattati nell'ambito degli studi clinici;
- Gli effetti cardiaci, neuropsichiatrici e gastrointestinali di CQ/HCQ potrebbero ostacolare il successo di queste terapie nei pazienti affetti da COVID-19.

1. COVID-19

Un'epidemia di polmonite con eziologia sconosciuta è stata segnalata a Wuhan, provincia di Hubei, in Cina, nel dicembre 2019 [1]. Più tardi, l'agente eziologico (inizialmente denominato "2019-nCoV") è stato identificato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus*). Esso è un nuovo coronavirus appartenente alla stessa famiglia della *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) sviluppatasi nel 2002-2003 e della *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) insorta nel 2012 [2, 3]. La diffusione del nuovo coronavirus ha interessato tutto il mondo a tal punto da portare l'OMS a dichiarare l'11 marzo 2020 uno stato di pandemia (dal greco "*pan*" e "*demos*" ossia "tutto il popolo"). Inizialmente, la SARS-CoV-2 infetta le cellule epiteliali ciliate dei polmoni umani, poiché riconosce su di esse l'enzima ACE-2 come proprio recettore, penetra così all'interno di queste cellule e ne causa l'infiammazione e la morte [4]. Successivamente, il virus si diffonde e danneggia altri organi e tessuti vitali, innescando una serie di complicazioni anche cardiovascolari [5]. La proteina "*spike*" è una proteina strutturale di superficie del coronavirus, che contiene informazioni importanti sulla naturale evoluzione del virus e svolge un ruolo chiave nel processo di riconoscimento del virus e di invasione delle cellule umane da parte dello stesso. Si tratta di una proteina già studiata in passato, nelle infezioni di altri coronavirus, che attualmente rappresenta l'oggetto di studio di molti ricercatori [6]. La malattia causata dal SARS-CoV-2, nota come COVID-19 (*CO*rona *VI*rus *D*isease 2019), si manifesta con sintomi simil-influenzali, costituiti principalmente da febbre, tosse secca ed espettorazione, mialgia ed affaticamento, leggera dispnea, cefalea, congiuntivite e disturbi gastrointestinali (vomito e diarrea) [7]. Nei casi lievi la malattia colpisce le vie respiratorie superiori, nei casi gravi si instaura una polmonite fibrotica interstiziale (ILD), verso cui sono necessarie cure attente ed aggressive. Altri comuni sintomi registrati nei pazienti con COVID-19 sono anosmia

e ageusia, che potrebbero essere utili per la diagnosi precoce dell'infezione [8]. Le anomalie di laboratorio riscontrate nei pazienti colpiti da COVID-19 sono la linfocitopenia (diminuzione di cellule T ed NK), la trombocitopenia, gli elevati livelli sierici di proteina C reattiva e della lattato-deidrogenasi e le aumentate concentrazioni di D-dimero [9]. Nei pazienti più gravi è stato anche rilevato un eccessivo ed incontrollato rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF) ed il fattore di necrosi tumorale (TNF α) [4]. È stato stimato che circa il 20% dei pazienti affetti da COVID-19 sviluppa cardiopatia [9]. Pertanto, i soggetti infetti con malattie cardiovascolari concomitanti, presentano una prognosi particolarmente sfavorevole e spesso richiedono il ricovero in terapia intensiva. I pazienti con COVID-19 ospedalizzati presentano spesso segni di coagulopatia, in particolare di tromboembolismo venoso (TEV). Per questo motivo, circa il 25% dei pazienti ricoverati nel reparto di terapia intensiva per COVID-19 viene sottoposto a trattamento anticoagulante a scopo profilattico [10]. Gli studiosi hanno esaminato i letti vascolari di diversi organi di una serie di pazienti infetti e hanno rilevato l'infezione virale ed uno stato di infiammazione diffuso a livello endoteliale [11]. A tal proposito, si è parlato spesso di COVID-19 come "malattia dell'endotelio".

La prognosi della malattia dipende dalla sua gravità, dall'età del paziente, dalla presenza di malattie concomitanti e dal quadro clinico generale del paziente. I sintomi infatti, possono diventare gravi negli individui più "fragili", ossia negli anziani, nei soggetti con comorbidità come ipertensione, malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche, nefropatia cronica (CKD) e nei soggetti che si trovano in uno stato di immunosoppressione, in cui il virus causa gli esiti peggiori ed un tasso di mortalità più elevato [12]. I bambini presentano sintomi più lievi (febbre e tosse secca) rispetto agli adulti. Al 90% dei pazienti pediatrici è diagnosticata una malattia asintomatica, lieve o moderata. Tuttavia, il COVID-19 può costituire un rischio nei pazienti di età inferiore a un anno ed ogni paziente può potenzialmente veicolare il virus [13, 14]. Una buona gestione del COVID-19 consiste in una diagnosi precoce, nell'immediato isolamento, in un'assistenza sanitaria di supporto, nella prevenzione e nel controllo dell'infezione [15].

Ad oggi non sono disponibili terapie specifiche né vaccini per il trattamento del virus e sono in corso gli studi clinici volti a valutare i benefici e i rischi di impiego del "plasma convalescente" [16]. Le principali terapie sintomatiche di supporto comprendono l'impiego *off-label* di farmaci antivirali, antimalarici come la cloroquina/idrossicloroquina, immunomodulanti e ossigenoterapia [7].

2. CLOROCHINA E IDROSSICLOROCHINA

La cloroquina (CQ) e il suo derivato, l'idrossicloroquina (HCQ), sono farmaci immunomodulanti tradizionalmente impiegati nella prevenzione e nel trattamento della malaria, nonché per curare alcune malattie autoimmuni, come il *lupus* eritematoso sistemico e l'artrite reumatoide [17, 18]. Questi due farmaci possiedono molteplici attività, una delle quali è quella di alcalinizzare il fagolisosoma, ostacolando le fasi della replicazione virale che si svolgono a valori bassi di pH, come la fusione e lo svestimento del genoma virale [19]. Studi *in vitro* hanno suggerito che la cloroquina e il suo idrossi-analogo [19] sono efficaci nel limitare la replicazione di alcuni virus tra cui SARS-CoV-2 [18] e MERS-CoV [20]. Tuttavia, non bisogna sottovalutare le controindicazioni di impiego di tali farmaci [21], considerando attentamente la presenza di patologie concomitanti (sindrome del QT lungo, frequenti aritmie, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici), le associazioni farmacologiche (in particolare con i farmaci che aumentano il QT) e le gravi complicanze nei soggetti affetti da favismo.

3. SICUREZZA

L'uso consolidato di CQ/HCQ nella malaria e l'uso cronico nelle malattie autoimmuni rendono noto il profilo di sicurezza di questi farmaci. Questo, insieme alle evidenze scientifiche che dimostrano l'effetto dei due farmaci sulla SARS-CoV-2, ne giustifica l'impiego nel trattamento del COVID-19 [22]. Alcuni pazienti affetti da COVID-19 potrebbero essere più esposti agli effetti collaterali di queste terapie, a causa dell'età avanzata, della presenza di comorbidità come il diabete, l'obesità e le malattie cardiovascolari e della presenza di politerapie [23]. Entrambe le molecole vengono metabolizzate nel fegato e pertanto i pazienti gravemente malati, in seguito ad una scarsa funzionalità epatica, potrebbero presentare un metabolismo alterato e dunque un aumentato rischio di reazioni avverse. Potrebbero insorgere inoltre interazioni farmacologiche tra CQ/HCQ e i farmaci abitualmente assunti da questi pazienti. CQ e HCQ sono molecole che permangono per lungo tempo in circolo ($t_{1/2}$ 1-2 mesi) e, data la loro natura chimico-fisica, si distribuiscono scarsamente nel tessuto adiposo [24]. Risulta importante notare che CQ e HCQ sono farmaci poco maneggevoli, a basso indice terapeutico, per cui gli effetti tossici sono strettamente correlati alla dose di farmaco somministrata. La dose di 20 mg/kg di CQ assunta *una tantum* è stata descritta come tossica e la dose di 30 mg/kg ha comportato casi di mortalità [25]. In particolare, occorre non sottovalutare le reazioni avverse cardiache, neuropsichiatriche e gastrointestinali dovute a questi due farmaci. Queste reazioni (segnalate e raccolte nella banca dati di farmacovigilanza dell'OMS "VigiAccessTM" [26]) sono riportate nella tabella 1. Per CQ e HCQ sono state effettuate rispettivamente 5797 e 22138 segnalazioni.

3.1. Effetti cardiaci

Gli effetti collaterali cardiaci di CQ/HCQ segnalati comprendono: disturbi della conduzione (blocco di branca e fascicolare, blocco atrioventricolare completo o incompleto, prolungamento del tratto QT e conseguente torsione di punta) e cardiomiopatia (ipertrofia e insufficienza cardiaca congestizia). A causa dell'infezione sistemica e delle comorbidità, i pazienti affetti da COVID-19 sembrano presentare, *a priori*, un rischio più elevato di aritmia cardiaca, prolungamento dell'intervallo QT e danni cardiaci [27]. Questo potrebbe comportare lo sviluppo di un'importante cardiotossicità da parte della CQ/HCQ, specialmente se somministrata in combinazione con altri agenti che prolungano il tratto QT, come l'azitromicina [28].

3.2. Effetti neurologici

Sono stati riportati effetti collaterali neurologici dopo il trattamento a base di CQ/HCQ. Essi comprendono la debolezza muscolare, la diplopia, la discinesia, le convulsioni, la miastenia e la neuromiopia (questa solo con un uso a lungo termine) [29].

3.3. Effetti psichiatrici

Gli effetti collaterali psichiatrici di CQ/HCQ includono l'insonnia, l'agitazione, la psicosi, la depressione, l'ansia, forme di aggressività e confusione. Questi effetti insorgono dopo pochi giorni dall'inizio del trattamento e migliorano dopo la sua interruzione. I pazienti affetti da COVID-19 soffrono di dispnea, che a sua volta può condurre all'ansia e all'insonnia. Questi sintomi possono essere ulteriormente aggravati dal trattamento con CQ/HCQ [29].

3.4. Effetti gastrointestinali

Sintomi gastrointestinali di nausea/vomito e diarrea sono stati segnalati e lamentati dai pazienti in terapia con CQ/HCQ. Su 393 pazienti affetti da COVID-19 e ricoverati in due ospedali di New York sono stati riportati diarrea e nausea/vomito rispettivamente nel 23.7% e nel 19.1%. In questi pazienti, il concomitante trattamento con farmaci dotati di potenziali effetti collaterali gastrointestinali potrebbe risultare problematico [23].

Tabella 1. Reazioni avverse da cloroquina e idrossicloroquina raccolte nel database dell'OMS "VigiAccess™" ed indicazione delle frequenze relative percentuali [29].

REAZIONI AVVERSE	COLOROCHINA (CQ)	IDROSSICLOROCHINA (HCQ)
Disordini cardiaci	Tachicardia (1.6%); Cardiomiopatia (0.7%); Palpitazioni (0.6%); Arresto cardiaco (0.6%); Blocco atrioventricolare completo (0.5%)	Cardiomiopatia (0.7%); Palpitazioni (0.6%); Insufficienza cardiaca (0.4%); Tachicardia (0.3%); Insufficienza cardiaca congestizia (0.3%)
Disordini gastrointestinali	Vomito (10.5%); Nausea (8.4%); Diarrea (4.5%); Dolore addominale (3.5%); Dolore addominale superiore (2.5%)	Nausea (5.3%); Diarrea (3.6%); Disturbo addominale (2.4%); Vomito (2.3%); Dolore addominale (1.3%)
Disordini psichiatrici	Ansia (2.1%); Depressione (2.0%); Disturbo psicotico (1.5%); Allucinazione (1.1%); Insonnia (1.1%)	Insonnia (0.7%); Depressione (0.6%); Ansia (0.4%); Compiuto suicidio (0.3%); Disturbo del sonno (0.3%)
Disordini del sistema nervoso	Cefalea (7.8%); Vertigini (5.2%); Convulsioni (2.8%); Disturbi dell'equilibrio (1.6%); Neuropatia periferica (1.2%)	Cefalea (2.8%); Vertigini (2.1%); Difetto del campo visivo (0.6%); Parestesia (0.6%); Ipoestesia (0.6%)

In conclusione, alcuni effetti collaterali di CQ/HCQ, comunemente segnalati, potrebbero ostacolare il successo di queste terapie nei pazienti affetti da COVID-19.

AGGIORNAMENTO AIFA AL 29.05.2020

Secondo quanto riportato in uno studio pubblicato su *Lancet*, non è possibile confermare il beneficio dell'idrossicloroquina (o della cloroquina), da sola o in associazione ad un macrolide, nel trattamento del COVID-19, in quanto è stata registrata, tra i pazienti ospedalizzati, una diminuzione della sopravvivenza ed una elevata frequenza di aritmie ventricolari [30]. L'AIFA ha sospeso l'autorizzazione all'uso *off-label* di cloroquina e idrossicloroquina nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, al di fuori degli studi clinici, sia in ambito ospedaliero che domiciliare, escludendone conseguentemente la rimborsabilità [31]. Ad oggi, continuano a non esistere prove di efficacia circa l'utilizzo della CQ/HCQ nel trattamento del COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Helmy, Y. A.; Fawzy, M.; Elasad, A.; Sobieh, A.; Kenney, S. P.; Shehata, A. A., The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of clinical medicine* 2020, 9, (4).
2. Jin, Y.; Yang, H.; Ji, W.; Wu, W.; Chen, S.; Zhang, W.; Duan, G., Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020, 12, (4).
3. Yang, Y.; Peng, F.; Wang, R.; Guan, K.; Jiang, T.; Xu, G.; Sun, J.; Chang, C., The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of autoimmunity* 2020, 109, 102434.
4. Crisci, C. D.; Arduoso, L. R. F.; Mossuz, A.; Muller, L., A Precision Medicine Approach to SARS-CoV-2 Pandemic Management. *Current treatment options in allergy* 2020, 1-19.
5. Geng, Y. J.; Wei, Z. Y.; Qian, H. Y.; Huang, J.; Lodato, R.; Castriotta, R. J., Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2020, 47, 107228.
6. Chen, Y.; Qiu, F., [Spike protein in the detection and treatment of novel coronavirus]. *Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi* 2020, 37, (2), 246-250.
7. Pascarella, G.; Strumia, A.; Piliago, C.; Bruno, F.; Del Buono, R.; Costa, F.; Scarlata, S.; Agro, F. E., COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine* 2020.
8. Tong, J. Y.; Wong, A.; Zhu, D.; Fastenberg, J. H.; Tham, T., The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2020, 194599820926473.
9. Slawinski, G.; Lewicka, E., What should a cardiologist know about coronavirus disease 2019? *Kardiologia polska* 2020, 78, (4), 278-283.
10. Tal, S.; Spectre, G.; Kornowski, R.; Perl, L., Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta haematologica* 2020, 1-8.
11. Varga, Z.; Flammer, A. J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A. S.; Mehra, M. R.; Schuepbach, R. A.; Ruschitzka, F.; Moch, H., Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020, 395, (10234), 1417-1418.
12. Shahid, Z.; Kalayanamitra, R.; McClafferty, B.; Kepko, D.; Ramgobin, D.; Patel, R.; Aggarwal, C. S.; Vunnam, R.; Sahu, N.; Bhatt, D.; Jones, K.; Golamari, R.; Jain, R., COVID-19 and Older Adults: What We Know. *Journal of the American Geriatrics Society* 2020, 68, (5), 926-929.
13. Cavallo, F.; Rossi, N.; Chiarelli, F., Novel coronavirus infection and children. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2020, 91, (2), 172-176.
14. Tezer, H.; Bedir Demirdag, T., Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. *Turkish journal of medical sciences* 2020, 50, (SI-1), 592-603.
15. Liu, J.; Liu, S., The management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of medical virology* 2020.
16. Valk, S. J.; Piechotta, V.; Chai, K. L.; Doree, C.; Monsef, I.; Wood, E. M.; Lamikanra, A.; Kimber, C.; McQuilten, Z.; So-Osman, C.; Estcourt, L. J.; Skoetz, N., Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020, 5, CD013600.

17. Taherian, E.; Rao, A.; Malemud, C. J.; Askari, A. D., The biological and clinical activity of anti-malarial drugs in autoimmune disorders. *Current rheumatology reviews* 2013, 9, (1), 45-62.
18. Colson, P.; Rolain, J. M.; Raoult, D., Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International journal of antimicrobial agents* 2020, 55, (3), 105923.
19. Rolain, J. M.; Colson, P.; Raoult, D., Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *International journal of antimicrobial agents* 2007, 30, (4), 297-308.
20. Savarino, A.; Boelaert, J. R.; Cassone, A.; Majori, G.; Cauda, R., Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *The Lancet. Infectious diseases* 2003, 3, (11), 722-7.
21. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA—Italian Drug Agency). Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza (2020). Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1097058/2020.03.31_NII_cloroquina_idrossicloroquina_GP_consolidata+COVID-19.pdf.
22. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G., Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020, 30, (3), 269-271.
23. Goyal, P.; Choi, J. J.; Pinheiro, L. C.; Schenck, E. J.; Chen, R.; Jabri, A.; Satlin, M. J.; Campion, T. R., Jr.; Nahid, M.; Ringel, J. B.; Hoffman, K. L.; Alshak, M. N.; Li, H. A.; Wehmeyer, G. T.; Rajan, M.; Reshetnyak, E.; Hupert, N.; Horn, E. M.; Martinez, F. J.; Gulick, R. M.; Safford, M. M., Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England journal of medicine* 2020.
24. Plantone, D.; Koudriavtseva, T., Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clinical drug investigation* 2018, 38, (8), 653-671.
25. Taylor, W. R.; White, N. J., Antimalarial drug toxicity: a review. *Drug safety* 2004, 27, (1), 25-61.
26. VigiAccess™, All data contained in VigiAccess™ is sourced from VigiBase®, the WHO's global database for ADRs, maintained by the Uppsala Monitoring Centre. <<http://www.vigiaccess.org/>>, (accessed April 9th.2020).
27. Bonow, R. O.; Fonarow, G. C.; O'Gara, P. T.; Yancy, C. W., Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA cardiology* 2020.
28. Mercurio, N. J.; Yen, C. F.; Shim, D. J.; Maher, T. R.; McCoy, C. M.; Zimetbaum, P. J.; Gold, H. S., Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020.
29. Gevers, S.; Kwa, M. S. G.; Wijnans, E.; van Nieuwkoop, C., Safety considerations of chloroquine and hydroxychloroquine in treatment of COVID-19. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020.
30. Mehra, M. R.; Desai, S. S.; Ruschitzka, F.; Patel, A. N., Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
31. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA—Italian Drug Agency). Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19. Update del 29 maggio 2020. Available from: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossicloroquina_29.05.2020.pdf/3958aea0-5a5f-2d05-b1f6-034dbe28ce2a.