



IL DIRETTORE GENERALE

Regione Marche
Azienda Sanitaria Unica Regionale
AOO: Registro ASUR - ANCONA

0014883 | 16/04/2020
ASUR | DG | P

Ai Direttori Distretti

Ai Responsabili Servizi Farmaceutici Territoriali
Ai Responsabili Farmacie Ospedaliere

e p.c Ai Direttori di AV

Oggetto: trattamento domiciliare COVID-19

Al fine di uniformare / omogenizzare le modalità di erogazione dei farmaci Idrossiclorochina e Azitromicina per i pazienti a domicilio, Casa di riposo e RSA, in accordo con le Farmacie Ospedaliere e i Servizi Farmaceutici Territoriali si stabilisce che i MMG e le USCA utilizzeranno il modulo inviato dal Servizio Salute. Le Farmacie Ospedaliere e i Servizi Farmaceutici Territoriali, anche su indicazione di AIFA, procederanno a confezionare dei kit con la quantità di unità posologiche previste nella scheda informativa di AIFA di idrossiclorochina e saranno distribuite tramite le Farmacie Ospedaliere e Servizi Farmaceutici Territoriali e le USCA, ciò consentirà di non generare sprechi e/o carenza di prodotto. Si tenga conto, infatti, che il farmaco deve essere garantito ai pazienti affetti da patologie di ambito reumatologico da prescrivere con consueta modalità.

Si ricorda ai MMG, ai MMG coordinatori delle USCA ed ai Responsabili dei Distretti, che il Servizio Sanità della Regione Marche ha previsto un monitoraggio dei trattamenti tramite apposito registro (tabella excell) nel quale inserire i dati relativi ai pazienti arruolati e, trattandosi di un utilizzo off-label è necessario il consenso del paziente.

Si riporta il link di AIFA dove è possibile consultare e scaricare la documentazione relative alle terapie utilizzabili (indicazioni, controindicazioni, effetti collaterali, interazioni etc.) nel trattamento dei pazienti covid-19 che dovrà essere periodicamente monitorato dai medici vista la rapida e continua evoluzione delle conoscenze.

[https://www.aifa.gov.it/aggiramento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19.](https://www.aifa.gov.it/aggiramento-sui-farmaci-utilizzabili-per-il-trattamento-della-malattia-covid19)

Alleghiamo, infine, le seguenti documentazioni:

1. Modulo richiesta farmaci per il trattamento domiciliare del COVID-19
2. scheda informativa AIFA: idrossiclorochina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19
3. comunicazione AIFA sull'utilizzo di cloroquina e Idrossiclorochina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19-informazioni di sicurezza
4. scheda informativa AIFA: Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID 19

Cordiali saluti.

Il Direttore Sanitario
Dr. Remo Appignanesi

Il Direttore Generale
Dott.ssa Nadia Storti

A.M.Resta

Azienda Sanitaria Unica Regionale

Via Oberdan, 2 - 60122 Ancona C.F. e P.IVA 02175860424 tel.071/2911501 fax 071/2911500
sito internet: www.asur.marche.it

Comunicazione AIFA sull'utilizzo di Cloroquina e Idrossicloroquina nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 – Informazioni di sicurezza

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) intende richiamare l'attenzione degli operatori sanitari sull'uso appropriato di cloroquina ed idrossicloroquina nell'impiego per la terapia dei pazienti affetti da COVID-19.

Introduzione

La cloroquina e l'idrossicloroquina, sono medicinali autorizzati fin dalla seconda metà del XX secolo come antimalarici, ma attualmente sono utilizzati principalmente nel trattamento di malattie autoimmuni come il *lupus eritematosus* o l'artrite reumatoide. Negli studi di laboratorio essi hanno dimostrato di possedere un'attività contro i coronavirus, incluso SARS-CoV-2 (il virus che causa COVID-19).

Osservazioni cliniche preliminari suggeriscono che questi farmaci potrebbero offrire benefici nel trattamento di pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2, ma sono necessari studi clinici per raccogliere prove definitive sulla reale efficacia di questi trattamenti. In Italia, il loro utilizzo per il trattamento dei pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 è stato autorizzato a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale con Determinazione Aifa del 17 marzo 2020. L'utilizzo approvato è da intendersi **unicamente per il trattamento e non per la profilassi di COVID-19**.

Sono stati riportati recentemente casi di cardiotoxicità, con particolare riguardo al prolungamento dell'intervallo QT, un effetto avverso noto per questa categoria di medicinali, osservati durante l'utilizzo nella terapia dei pazienti affetti da COVID-19 a livello mondiale.

Prima della prescrizione si richiama l'attenzione ad una attenta valutazione del paziente, in particolare nei casi di disturbi della conduzione cardiaca, la carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo) o la presenza di altre terapie concomitanti. Pertanto, si raccomanda a tutti i prescrittori di attenersi alle seguenti avvertenze e precauzioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Cloroquina Bayer (cloroquina) e di Plaquenil (idrossicloroquina), alla cui versione integrale, pubblicata nel sito dell'AIFA, si rimanda per un'informazione completa.

Informazioni di sicurezza

Plaquenil (idrossicloroquina)

4.3 Controindicazioni

Alterazioni retiniche e del campo visivo attribuibili a composti 4-aminochinolinici.

In caso di maculopatie preesistenti.

Le formulazioni dosate a 200 mg sono controindicate in bambini di età inferiore a 6 anni o comunque con peso inferiore a 31 Kg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prolungamento dell'intervallo QT

L'idrossiclorochina è in grado di prolungare l'intervallo QTc nei pazienti con specifici fattori di rischio. L'idrossiclorochina deve essere usata con cautela nei pazienti con prolungamento del QT congenito o acquisito e documentato e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare l'intervallo QT come:

- malattia cardiaca, per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio
 - condizioni proaritmiche, per esempio bradicardia (<50 bpm)
 - precedenti di disritmie ventricolari
 - ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette
 - durante somministrazione concomitante con agenti che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) poiché questo può portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari.
- L'entità del prolungamento può aumentare con l'aumento della concentrazione del farmaco. Pertanto non si deve superare la dose raccomandata.

Tossicità cardiaca cronica

In pazienti trattati con PLAQUENIL, sono stati segnalati casi di cardiomiopatia, con conseguente scompenso cardiaco, alcuni dei quali ad esito fatale. È consigliato un monitoraggio clinico per i segni e i sintomi di cardiomiopatia e il trattamento con PLAQUENIL deve essere sospeso se si sviluppa cardiomiopatia. Si deve considerare l'esistenza di tossicità cronica, quando si evidenziano disordini di conduzione (blocco di branca/blocco atrio-ventricolare) così come ipertrofia biventricolare.

Precauzioni di impiego

Usare particolare cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale per i quali può essere necessario ridurre la dose, così come per coloro che assumono farmaci che agiscono su tali organi. È necessario usare particolare cautela anche in pazienti con disturbi gastrointestinali, neurologici o ematologici; pazienti con ipersensibilità alla chinina; in caso di deficit della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, di porfiria e di psoriasi.

4.9 Sovradosaggio

I composti 4-aminochinolinici vengono assorbiti rapidamente e completamente dopo l'ingestione, ed in caso di sovradosaggio accidentale (più raramente in rapporto all'impiego di dosi più basse in pazienti ipersensibili) entro 30 minuti possono manifestarsi sintomi tossici consistenti in cefalea, sonnolenza, disturbi visivi, collasso cardiocircolatorio, convulsioni, ipopotassiemia, disturbi del ritmo e della conduzione compreso prolungamento dell'intervallo QT, torsioni di punta, tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare, ampliamento del complesso QRS, bradiaritmie, ritmo nodale, blocco atrioventricolare, seguite da improvviso e potenzialmente fatale arresto respiratorio e cardiaco. È necessario il trattamento medico immediato poiché tali effetti possono comparire poco tempo dopo il sovradosaggio. L'elettrocardiogramma può rilevare arresto atriale, ritmo nodale, prolungamento del tempo di conduzione intraventricolare e progressiva bradicardia, con esito in fibrillazione ventricolare e/o arresto cardiaco.

Clorochina Bayer

4.3 Controindicazioni

Cloroquina non deve essere somministrata nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo, da patologie degli organi ematopoietici, da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo; sintomo: anemia emolitica), da miastenia grave, in corso di gravidanza (eccetto che per la profilassi ed il trattamento della malaria) e durante l'allattamento.

Cloroquina non deve essere impiegata nei pazienti con psoriasi, porfiria (anomalia metabolica), epilessia, gravi nefropatie ed epatopatie.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prolungamento del tratto QT

La cloroquina può prolungare l'intervallo QT nel sovradosaggio acuto ed alle dosi raccomandate.

La cloroquina deve essere usata con cautela nei pazienti con **prolungamento congenito o acquisito documentato del QT** e/o fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come:

- malattia cardiaca, ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico
- condizioni proaritmiche, ad es. bradicardia (<50 bpm)
- pregresse disritmie ventricolari
- ipokaliemia e/o ipomagnesiemia non corretta
- durante la somministrazione concomitante di sostanze che prolunghino l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) perché in tal caso può aumentare il rischio di aritmie ventricolari, talvolta con esito fatale.

L'ampiezza del prolungamento dell'intervallo QT può aumentare con l'aumento della concentrazione del medicinale. Pertanto, la dose raccomandata non deve essere superata (vedere anche paragrafi 4.8 e 4.9).

Qualora si manifestino dei segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con cloroquina, il trattamento deve essere interrotto e va eseguito un ECG.

Cardiomiopatia

Nei pazienti in terapia con cloroquina sono stati segnalati casi di cardiomiopatia che hanno determinato insufficienza cardiaca, talvolta con esito fatale (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Qualora si manifestino segni e sintomi di cardiomiopatia durante il trattamento con cloroquina, il trattamento deve essere interrotto.

Cardiotossicità

La cloroquina può indurre cardiotossicità nel sovradosaggio acuto ed alle dosi terapeutiche.

Nel sovradosaggio acuto la cloroquina può indurre insufficienza cardiaca acuta e gravi aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.9). Alle dosi terapeutiche sono stati riportati cardiomiopatia e vari gradi di blocco atrioventricolare.

4.9 Sovradosaggio

Sovradosaggio acuto

In caso di assunzione accidentale del farmaco **consultare immediatamente un medico**.

L'intossicazione acuta da cloroquina (dopo sovradosaggi elevati di 2-5 g) può causare la morte entro 1-3 ore come conseguenza dell'arresto cardiocircolatorio e respiratorio.

Lo stadio prodromico è caratterizzato da cefalea, disturbi visivi e alterazione del ritmo cardiaco. La caduta della pressione arteriosa può essere seguita da uno stato di shock, con perdita di coscienza e convulsioni. La morte può sopraggiungere per arresto cardiaco e respiratorio.

Il sovradosaggio acuto di cloroquina può causare prolungamento del tratto QT, Torsione di punta ed aritmie ventricolari.

In caso di intossicazione grave possono manifestarsi complessi QRS di maggiore ampiezza, bradiaritmie, ritmo nodale, prolungamento del QT, blocco atrioventricolare, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare.

Sovradosaggio cronico

Il sovradosaggio cronico può portare a cardiomiopia potenzialmente fatale. Se compaiono segni di tossicità cardiaca, il trattamento dev'essere interrotto. Gli effetti cardiotossici possono essere reversibili se riconosciuti precocemente (vedere paragrafo 4.4).

Il sovradosaggio cronico può determinare arresto cardiaco.

Interazioni di Plaquenil e Cloroquina Bayer

Per entrambi i medicinali, particolare attenzione deve essere rivolta a prevenire possibili eventi avversi derivanti da interazioni farmacologiche, osservati in caso di utilizzo concomitante con alcuni medicinali/classi di medicinali. Si riporta di seguito uno schema riassuntivo per entrambi i medicinali:

Interazioni farmacologiche	Idrossiclorochina	Cloroquina
Altre terapie di base		Aumentata incidenza di reazioni avverse (Cloroquina non dovrebbe essere somministrata congiuntamente ad altre terapie di base)
Digossina	La somministrazione contemporanea di idrossiclorochina e digossina può determinare un aumento dei livelli ematici della digossina: è necessario monitorare strettamente la digossinemia nei pazienti trattati con tale combinazione di farmaci	La somministrazione contemporanea di cloroquina e digossina può determinare un aumento dei livelli ematici della digossina: è necessario monitorare strettamente la digossinemia nei pazienti trattati con tale combinazione di farmaci
Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT/che possono indurre aritmie cardiache:	L'idrossiclorochina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici , alcuni antinfettivi , a causa dell'aumento di rischio di aritmie ventricolari. L' alofantrina non deve essere somministrata con l'idrossiclorochina	La cloroquina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT, per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici , alcuni antinfettivi , a causa dell'aumento di rischio di aritmie ventricolari. L' alofantrina non deve essere somministrata con l'idrossiclorochina

Derivati dei corticosteroidi		La contemporanea somministrazione di derivati dei corticosteroidi può accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie
Insulina e farmaci antidiabetici	Poiché l'idrossiclorochina può aumentare gli effetti di un trattamento ipoglicemico è necessario diminuire le dosi di insulina o dei farmaci antidiabetici in generale	
Fenilbutazone o altri farmaci epatotossici	Esiste la possibilità di interazioni con il fenilbutazone o con altri farmaci che abbiano tendenza a provocare dermatiti e con preparati notoriamente epatotossici	L'uso concomitante di fenilbutazone può indurre, con maggior frequenza, la comparsa di dermatite esfoliativa
Sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche e inibitori delle monoamino ossidasi	Esistono delle evidenze che suggeriscono che le 4-aminochinoline sono farmacologicamente incompatibili con gli inibitori delle monoamino ossidasi.	Clorochina non dev'essere assunta in concomitanza a sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche (come isoniazide, amiodarone, carbamazepina, fenitoina, fenotiazide e chetoconazolo) ed agli inibitori delle MAO (Mono-Amino-Ossidasi) (come fenelezina, tranilcipromide, isocarbossazide e selegilina).
Farmaci antiepilettici	L'attività dei medicinali antiepilettici potrebbe essere compromessa se somministrati in concomitanza a idrossiclorochina	La clorochina può abbassare la soglia convulsiva e quindi antagonizzare l'attività degli antiepilettici
farmaci antimalarici noti per abbassare la soglia convulsiva (per esempio meflochina e bupropione)	L'idrossiclorochina può abbassare la soglia convulsiva. La somministrazione concomitante di idrossiclorochina con altri farmaci antimalarici noti per abbassare la soglia convulsiva (per esempio meflochina) può aumentare il rischio di convulsioni.	L'uso concomitante di meflochina e bupropione può aumentare il rischio di convulsioni.
Medicinali capaci di inibire il CYP2D6.	L'idrossiclorochina inibisce il CYP2D6. Si sconsiglia l'utilizzo contemporaneo di altri medicinali capaci di inibire il CYP2D6.	
Algasidasi	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività intracellulare dell' α -galattosidasi quando l'idrossiclorochina è co-somministrato con agalsidasi.	Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività α -galattosidasi intracellulare quando la clorochina è co-somministrata con agalsidasi.
Ampicillina		L'assorbimento dell'ampicillina può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di clorochina. Si raccomanda pertanto che la

		somministrazione di ampicillina avvenga almeno 2 ore dopo la somministrazione di cloroquina
Antagonisti dell'acido folico (metotrexate)		L'azione degli antagonisti dell'acido folico (metotrexate) viene potenziata dalla cloroquina
Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio e caolino		Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio e caolino possono ridurre l'assorbimento della cloroquina. Si raccomanda quindi di assumere questi farmaci almeno 4 ore dopo l'assunzione di cloroquina.
Ciclosporina	E' stato segnalato un incremento del livello plasmatico di ciclosporina, quando ciclosporina e idrossicloroquina sono co-somministrati.	L'uso concomitante di ciclosporina può portare ad un incremento improvviso della concentrazione plasmatica di ciclosporina
Cimetidina		L'escrezione di cloroquina può essere ridotta dalla cimetidina.
Metronidazolo		Una reazione distonica acuta è stata osservata a seguito di somministrazione simultanea di cloroquina e metronidazolo
Neostigmina e piridostigmina		La cloroquina antagonizza gli effetti di neostigmina e piridostigmina
Penicillamina		L'uso concomitante con penicillamina può aumentare il potenziale di eventi avversi seri ematologici o renali associati alla penicillamina tanto quanto reazioni cutanee.
Pirimetamina/sulfadoxina		La combinazione di cloroquina con pirimetamina/sulfadoxina può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee.
Praziquantel	In uno studio di interazione a singola dose, è stato riportato, che la cloroquina riduce la biodisponibilità di praziquantel. Non è noto se esiste un simile effetto quando idrossicloroquina e praziquantel sono cosomministrati. Per estrapolazione, data la similarità nella struttura e nei parametri farmacocinetici tra idrossicloroquina e cloroquina, un effetto simile può essere atteso anche per l'idrossicloroquina.	
Probenecid		La somministrazione concomitante di probenecid ne accresce il rischio di sensibilizzazione.

Vaccino contro la rabbia

E' stato osservato che la cloroquina riduce la risposta anticorpale al vaccino antirabbico da cellule diploidi umane (HDCV), pertanto la somministrazione del vaccino anti-rabbico di tipo HDCV deve precedere l'inizio della terapia antimalarica, altrimenti l'efficacia del vaccino potrebbe essere ridotta. La cloroquina non altera la risposta immunitaria ad altri vaccini utilizzati nell'immunizzazione di routine (tetano, difterite, morbillo, poliomielite, tifo e vaccino di Calmette-Guérin). Il Centro per il Controllo delle Malattie e la Prevenzione (Dipartimento della Salute e Servizi Umani, U.S.A.) raccomanda che il vaccino HDCV sia somministrato per via intramuscolare, non intradermica, per la profilassi alla pre-esposizione alla rabbia, dal momento che la somministrazione intradermica può dare una protezione inadeguata mentre la somministrazione intramuscolare offre un margine di efficacia sufficiente in questi individui.

Invito alla segnalazione

Gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi reazione avversa associata all'uso di Cloroquina Bayer e Plaquenil in conformità con il sistema nazionale di segnalazione spontanea, direttamente online sul sito <http://www.vigifarmaco.it> o seguendo le istruzioni al link www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da medicinali, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Medicinali devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Comunicazione di Sicurezza viene pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Azitromicina 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.

Inquadramento

Azitromicina (compresse da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli.

Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.

Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?

Razionale

La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica.

Esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni.

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la *downregulation* delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofilii. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.

Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?

Studi clinici

Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili.

In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità.

Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con *Acute Lung Injury* (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.

	<p>Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione.</p> <p>I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi non sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale.</p> <p>In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio.</p> <p>Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco.</p> <p>In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di <i>clearance</i> virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up).</p> <p>Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento.</p> <p>A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).</p>
<p><i>Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?</i></p>	<p>Linee di indirizzo per l'uso terapeutico</p> <p>La mancanza di un solido rationale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossiclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.</p>

	<p>L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.</p>
<p><i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?</i></p>	<p>Avvertenze e principali interazioni (da scheda tecnica): Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienza epatica grave - Prolungamento dell'intervallo QT <p>In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT; ▪ in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina e idrossicloroquina. ▪ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia; ▪ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca. <p>La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf</p> <p>Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono:</p> <p>https://www.covid19-druginteractions.org/</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Cloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Idrossicloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T)
<p><i>Studi in corso in Italia</i></p>	<p>Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19</p>
<p>Bibliografia</p>	<p>Azitromicina scheda tecnica: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco</p> <p>P. Zarogoulidis, et al. . Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 2012; 68: 479–03.</p> <p>Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. <i>Int Immunopharmacol.</i> 2016;40:318-326 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via%3Dihub</p> <p>Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a β-Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2003; 36 (4) 389–395, https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900</p> <p>Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. <i>Clinical Infectious Diseases</i> 2008; 46:1157–64 https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285</p> <p>Walkey AJ, Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: <i>CHEST</i> 2012; 141(5):1153–1159 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/</p> <p>Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. <i>Chest</i> 151:1069–1080 https://journal.chestnet.org/article/50012-3692(16)62393-0/fulltext</p> <p>Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. <i>Intensive Care Med</i>: 2013; 39:693–702 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/</p>

Lee N, et Al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. *Antiviral Res.* 2017; 144: 48–56.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub>

Arabi YM, et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis.* 2019 Apr; 81:184-190. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(19\)30052-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext)

Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial *Journal Pre-proof To appear in: International Journal of Antimicrobial Agents* 2020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>

Molina JM et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Pre-proof To appear in: Medecine et Maladies Infectieuses* 2020

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub>

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>Inquadramento</p> <p>L'idrossiclorochina (Plaquenil® cp da 200mg o corrispondente generico) è un analogo della clorochina 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 clorochina) riguardo alla sua tollerabilità.</p>	
<p>Perché alcune fonti indicano l'idrossiclorochina come un farmaco utile nella cura di COVID-19?</p>	<p>Razionale</p> <p>Idrossiclorochina (HCQ) e clorochina (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>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</p>	<p>Studi clinici</p> <p>Rispetto alla patologia da COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esistono alcuni risultati aneddotici; - i risultati preliminari su più di 100 pazienti trattati in Cina sembrano dimostrare la superiorità della clorochina rispetto al controllo nel migliorare il decorso della malattia in pazienti con polmonite associata ad infezione da Covid-19; - una <i>consensus</i> recentemente pubblicata in Cina ne caldeggia l'uso clinico e l'inserimento nelle LG. <p>Uno studio osservazionale retrospettivo su una popolazione con patologia reumatologica sembra dimostrare che, nel lungo termine, l'HCQ è più tollerabile della clorochina (40% in meno di probabilità di sospensione per eventi avversi rispetto alla clorochina).</p>
<p>Per quali pazienti è raccomandabile?</p>	<p>Linee di Indirizzo per l'uso terapeutico</p> <p>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.</p>

	<p>Il prescrittore dovrà valutare caso per caso il rapporto rischio/beneficio considerando:</p> <ul style="list-style-type: none"> - le patologie associate. Si dovrà prestare particolare cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari, (sindrome del QT lungo, aritmie maggiori, insufficienza epatica o renale, disturbi elettrolitici). - le associazioni farmacologiche. In particolare l'associazione a farmaci che aumentano il QT. - l'anamnesi di favismo (deficit di G6PD) o comunque elementi anamnestici sospetti per tale deficit congenito. <p>Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di idrossiclorochina con lopinavir/ritonavir e/o né l'eventuale ulteriore aggiunta di azitromicina.</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>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.</p> <p>Linee di Indirizzo per l'uso profilattico 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>A quali dosaggi e in quali forme prescriberla e per quanto tempo?</p>	<p>Dosaggio consigliato</p> <p>Se in monoterapia: 1° giorno somministrare idrossiclorochina 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: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servelet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=focter_009055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b13</p>
<p>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?</p>	<p>Modalità di prescrizione</p> <p>Non ha limitazioni prescrittive</p> <p>Trattandosi di un uso off label è necessario il consenso del paziente. La richiesta del consenso (in forma verbale o scritta) deve risultare dalla cartella clinica.</p>
<p>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</p>	<p>Avvertenze (da scheda tecnica):</p> <p>Prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito e/o con fattori di rischio noti che possono prolungare tale intervallo come: scompenso cardiaco, IMA, bradicardia (<50 bpm), precedenti aritmie ventricolari, ipokaliemia e/o ipomagnesemia non corrette.</p> <p>Ipoglicemia anche in assenza di terapia ipoglicemizzante (avvisare i pazienti di tale rischio)</p> <p>Insufficienza epatica o renale</p> <p>Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), porfiria, psoriasi.</p> <p>HCQ non è controindicata in gravidanza e allattamento</p> <p>Per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
	<p>Principali Interazioni (da scheda tecnica) con:</p>

<p>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - digossina (aumenta le concentrazioni plasmatiche) - ipoglicemizzanti (diminuisce la glicemia) - farmaci che prolungano il QT (in particolare antiaritmici, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi) - antiepilettici - ciclosporina <p>Per approfondimenti sulle interazioni consultare il sito: https://www.covid19-druginteractions.org/</p> <p>per una trattazione completa vedi comunicazione AIFA del 31 marzo 2020</p>
<p>Studi in corso in Italia</p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA</p> <p>https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1131319/covid-19_sperimentazioni_in_corso_27.03.2020.pdf/b2391bac-7920-0945-51a1-66db453053cf</p>
<p>Bibliografia</p>	<p>Idrossiclorochina (Plaquenil®) scheda tecnica: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&syg=m0b1l3</p> <p>SIF: Scheda informativa Cloroquina/Idrossiclorochina per prevenzione o trattamento di COVID-19 25 marzo 2020 https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/document/attachment/148/Scheda_informativa_Clorochina-Idrossiclorochina.pdf</p> <p>Wang M, et Al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0</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) https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa237/5801998</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. https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en</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, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944120303907?via%3Dihub (article in press) [accesso 20 marzo 2020]</p> <p>J Antonio Avila-Zubleta et Al: Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1998;57:582-587 : https://www.researchgate.net/publication/13394691 Long term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases</p> <p>Samiya Mohammad Examination of Hydroxychloroquine Use and Hemolytic Anemia in G6PDH-Deficient Patients Arthritis Care & Research 2018; 70, 481-485 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/acr.23296</p>

