

Covid-19 e uso sperimentale “off-label” delle aminochinoline

Donato Donnoli*

L'avverarsi della pandemia causata dal virus appartenente alla famiglia dei *Coronaviridae* denominato ufficialmente SARS-CoV-2 e la malattia che il contagio con questo virus può produrre, denominata Covid (*Corona Virus Disease*)-19, ha indotto il moltiplicarsi di studi rivolti alla prevenzione e alla cura del Covid-19, pur ribadendo che il passo decisivo nel debellare tale patologia è costituito dall'utilizzo del vaccino specifico.

Allo stato attuale, al di fuori dei vaccini e delle possibilità terapeutiche legate all'uso degli anticorpi monoclonali specifici, non vi sono farmaci convalidati per la terapia Covid-19.

In Italia, nell'ambito delle attività messe in campo dal Piano Nazionale di Gestione dell'Emergenza Covid-19, sono stati consentiti utilizzi “off-label” di alcuni farmaci soltanto nell'ambito di studi clinici autorizzati.

Rammentiamo che l'utilizzo di farmaci “off-label” riguarda farmaci studiati e messi in campo per la cura di determinate patologie che, in particolari circostanze cliniche, vengono utilizzati per la cura di altre patologie per le quali possono esistere evidenze scientifiche che ne permetterebbero l'uso anche in situazioni cliniche non indicate nelle schede tecniche illustrative autorizzate dai nostri enti sanitari regolatori.

Tra i farmaci che, nei nostri attuali tempi di emergenza sanitaria Covid-19, sono stati proposti per un loro utilizzo “off-label”, sono da citare la *idrossiclorochina* e la *cloroquina* di cui cercheremo di esporre, sinteticamente, gli aspetti conoscitivi, i risultati attuali del loro utilizzo “off-label” sperimentale e le disposizioni in merito emesse dall'AIFA (Agenzia italiana del Farmaco). L'*idrossiclorochina* (e il suo analogo *cloroquina*, con struttura chimica molto simile ed identico meccanismo di azione) è un farmaco appartenente alla classe delle *aminochinoline* (derivati *4-aminochinolinici*) che, dal punto di vista clinico, vengono utilizzati come antimalarici (già dagli anni cinquanta del secolo scorso) e come farmaci curativi in campo reumatologico.

Per la cura di queste patologie con i farmaci suddetti esiste una ampia mole di dati clinici che ne confermano il profilo di efficacia e tollerabilità pur precisando che le possibili reazioni avverse più conosciute con l'uso di questi farmaci includono vomito, cefalea, retinopatie (talora irreversibili), prurito (che, in alcuni casi, può indurre interruzione della terapia), ipotensione, alterazioni della crasi ematica.

Per quanto attiene all'uso della *idrossiclorochina* (e della *cloroquina*) come antimalarico è da ribadire che essa è stata per lungo tempo il medicamento principale nella profilassi della malaria sebbene, negli ultimi anni, siano stati riscontrati numeri crescenti di ceppi resistenti alla azione del farmaco (nella fattispecie, ceppi di *Plasmodium falciparum*).

Il farmaco risulta, comunque, ancora efficace contro il *Plasmodium vivax*, il *Plasmodium ovale*, il *Plasmodium malariae* e con-

tro alcuni ceppi di *Plasmodium falciparum* che sono risultati ancora sensibili al suo principio attivo.

Come antimalarici, l'*idrossiclorochina* e la *cloroquina* agiscono inibendo l'attività di enzimi (come l'*eme-polimerasi*) importanti per la vita del *Plasmodium* nel nostro organismo.

All'interno dei globuli rossi umani, infatti, il parassita malarico ha necessità di attuare processi enzimatici di degradazione dell'emoglobina per acquisire aminoacidi essenziali per il proprio sviluppo e la propria crescita.

Per quanto riguarda l'uso in campo reumatologico della *idrossiclorochina*, rammentiamo che in Italia essa è indicata e registrata come farmaco per la terapia in pazienti affetti da artrite reumatoide e da lupus eritematoso sistemico, patologie ad eziologia autoimmune che, come tali, possono essere controllate da farmaci, come appunto i derivati *aminochinolinici*, che riducono il funzionamento delle cellule immunitarie e i meccanismi di chemiotassi infiammatoria svolgendo anche attività antivirale in quanto favorevoli la mancata replicazione del virus nella cellule ospite.

Proprio partendo dalle osservazioni sulle proprietà antinfiammatorie e antivirali della *idrossiclorochina* e della *cloroquina* e sulla base di prime valutazioni (fatte su dati ancora incerti ed incompleti, a causa dell'attuale situazione emergenziale sanitaria che non consente studi programmati per un più lungo tempo) sono state avviate sperimentazioni riguardo all'uso dei detti farmaci nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 sia come possibile profilassi o trattamento precoce, sia come possibile terapia nei pazienti Covid-19 con polmonite o sintomi già evidenti.

Ad invogliare la classe medica verso le sperimentazioni cliniche suddette concorrevano anche dati di ricerca farmacologica di laboratorio (purtroppo, lo anticipiamo subito, non suffragati dai risultati delle sperimentazioni cliniche finora attuate) che hanno evidenziato in vitro o in modelli animali, che la *idrossiclorochina* e la *cloroquina* possiedono un effetto antivirale potendo causare una alterazione del pH endosomiale che è determinante per il rilascio del materiale genetico del virus nella cellula ospite.

Come abbiamo già anticipato, le attività sperimentali cliniche messe in campo, contrariamente a quanto sperato in base ai rilievi emersi dai dati di ricerca di laboratorio, non hanno, allo stato, prodotto prove sufficienti e valide, in termini di efficacia e sicurezza, riguardo all'utilizzo della *idrossiclorochina* e della *cloroquina* sia nella profilassi o trattamento precoce e sia nella gestione di pazienti affetti da Covid-19.

Durante lo svolgimento di queste attività sperimentali sono state, tra l'altro, individuate già delle controindicazioni in pazienti con concomitanti patologie quali malattie cardiache o diabete. Pertanto, sulla scorta delle attuali evidenze di letteratura scientifica in merito e in attesa di dati clinici più ampi e validati, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha cautelativamente sospeso l'autorizzazione all'utilizzo “off-label” della *idrossiclorochina* e della *cloroquina* per il trattamento, sia in ambito ospedaliero che in ambito domiciliare, dell'infezione da SARS-CoV-2 al di fuori degli studi clinici già consentiti ed avviati.

* Medico-Farmacologo. Responsabile UOSD Ser.D. Villa d'Agri (Potenza).

Direttivo nazionale FeDerSerD.

Publicato online: 30/12/2021