



Idrossiclorochina in pazienti affetti da Covid-19: di quali evidenze disponiamo oggi?

*A cura della Società Italiana di Farmacologia (SIF), Presidente, Giorgio Racagni
Redatto dalla Prof.ssa Annalisa Capuano con la collaborazione del
Prof. Gianluca Trifirò*

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

La cloroquina (CQ) e l'idrossiclorochina (HCQ) sono farmaci antimalarici, da tempo impiegati anche per il trattamento di diverse malattie reumatiche. Entrambi i farmaci sono somministrati per via orale e rapidamente assorbiti a livello intestinale. In accordo alle informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di tali medicinali, gli stessi presentano meccanismi d'azione pressoché identici. La loro azione terapeutica si basa su diversi effetti farmacologici, inclusa la stabilizzazione delle membrane lisosomiali, l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, della chemiotassi di polimorfonucleati e della fagocitosi, una possibile interferenza con la produzione dell'interleuchina 1 da parte dei monociti e l'inibizione della liberazione di superossido da parte dei neutrofili [1]. L'azione antivirale osservata *in vitro* è attribuita all'aumento del pH endosomiale, fondamentale per la fusione virus-cellula, ed alla interferenza sulla glicosilazione dei recettori cellulari di SARS-CoV-2. Oltre all'azione antivirale, tali farmaci hanno un'attività immunomodulante che potrebbe sinergicamente potenziare l'effetto antivirale. Inoltre, già in epoca pre-COVID-19 era stata dimostrata l'attività antivirale di cloroquina ed idrossiclorochina in diversi modelli sperimentali *in vitro*, in relazione a diversi virus, quali Zika [2] ed Ebola [3], sebbene l'efficacia dei farmaci in tali condizioni patologiche non sia mai stata confermata da studi clinici sull'uomo. Per quanto riguarda specificamente SARS-CoV-2, cloroquina e idrossiclorochina si sono mostrate efficaci nell'inibire la replicazione di questo virus in modelli sperimentali *in vitro*, a dosi utilizzabili anche nell'uomo [4]. Secondo uno studio recente, l'effetto inibitore di questi farmaci è dose-dipendente e l'HCQ potrebbe essere attiva contro SARS-CoV-2 a concentrazioni inferiori rispetto alla CQ [5]. Tuttavia, in accordo a quanto recentemente riportato da Suzanne J. F. Kaptein e coll. [6], lo studio *in vivo* della combinazione HCQ/azitromicina in un modello di infezione in criceti siriani non ha mostrato alcun effetto sulla riduzione della carica virale. Tale risultato non fornisce, dunque, alcuna base scientifica per l'uso dell'HCQ in pazienti affetti da COVID-19 [6].

L'attenzione sui possibili effetti positivi di CQ e HCQ sui pazienti con COVID-19 deriva dai risultati di un numero considerevole di studi clinici interventistici ed osservazionali che, tuttavia, presentano importanti limiti metodologici, che non

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

consentono di trarre conclusioni definitive sull'efficacia e sul profilo di tollerabilità del trattamento con i suddetti farmaci in pazienti affetti da Covid-19. È, inoltre, noto il peculiare profilo di tossicità dell'HCQ, che può associarsi alla comparsa di ipokaliemia, evento probabilmente correlato a spostamento intracellulare di potassio, cardiotoxicità ed anomalie elettrocardiografiche, incluso il prolungamento dell'intervallo QT, e retinopatia [7].

Alla luce delle evidenze che si sono rese disponibili dall'inizio della pandemia, le principali agenzie regolatorie hanno emanato una serie di aggiornamenti relativi al profilo di efficacia e sicurezza dell'idrossiclorochina in pazienti affetti da Covid-19. In particolare, lo scorso aprile 2020, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha richiamato l'attenzione sui rischi di reazioni avverse, talora gravi, correlate all'uso dell'HCQ e CQ [8]. In particolare, considerato che la somministrazione di dosi più elevate di HCQ possono aumentare ulteriormente il rischio di comparsa di alterazioni del ritmo cardiaco (QT lungo), l'EMA, alla luce dell'ampio utilizzo di HCQ in pazienti affetti da COVID-19 (soprattutto all'inizio della pandemia), ha invitato i prescrittori ad un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento con il farmaco [9]. Sulla base delle nuove evidenze relative alla sicurezza di HCQ e CQ, **l'EMA ha raccomandato l'utilizzo di tali medicinali esclusivamente nell'ambito di studi clinici o in programmi nazionali di gestione dell'emergenza unicamente in pazienti ospedalizzati sotto stretto monitoraggio** [10]. Di pari passo con le raccomandazioni di EMA, anche l'agenzia regolatoria statunitense (*Food and Drug Administration* – FDA) ha sottolineato la necessità del monitoraggio dei pazienti affetti da Covid-19 e trattati con HCQ, soprattutto alla luce delle problematiche di sicurezza relative a gravi alterazioni del ritmo cardiaco (incluse tachicardia, fibrillazione atriale e casi fatali di torsione di punta), osservati in pazienti affetti da COVID-19 e trattati con HCQ o CQ, spesso in associazione con azitromicina e altri medicinali che prolungano il QT [11]. Pertanto, **anche la FDA ha raccomandato l'utilizzo di HCQ e CQ solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche ed ha revocato, nel giugno 2020, la *Emergency Use Authorization* precedentemente concessa** [12]. In ultimo, nel **maggio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** [13] ha **sospeso il braccio di trattamento con idrossiclorochina previsto nello studio clinico multicentrico e multinazionale SOLIDARITY**. Nel giugno 2020 il braccio di trattamento con idrossiclorochina è stato riaperto per gli arruolamenti, per poi essere definitivamente chiuso nel corso dello stesso mese [14]. Al momento, i risultati preliminari dello studio SOLIDARITY sembrerebbero suggerire che l'HCQ, la combinazione dei farmaci anti-Hiv lopinavir/ritonavir ed i regimi terapeutici a base di interferone abbiano un piccolo o inesistente

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



effetto sulla mortalità a 28 giorni o sul decorso ospedaliero in pazienti ricoverati e affetti da Covid-19 [15].

Considerata la crescente disponibilità dei risultati di studi clinici che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'HCQ in pazienti affetti da Covid-19 nonché viste le recenti raccomandazioni emanate dalle principali agenzie regolatorie, si è provveduto ad effettuare un aggiornamento del documento prodotto dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF) [16], redigendo una disamina, in chiave critica, delle evidenze oggi disponibili nella letteratura scientifica in merito all'utilizzo dell'HCQ per la profilassi e il trattamento di pazienti affetti da Covid-19 e provenienti da studi clinici interventistici ed osservazionali, nonché metanalisi [17-38] (Allegato 1).

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Conclusioni

Sulla base degli studi clinici oggi pubblicati nella letteratura scientifica è possibile concludere che molti di essi si caratterizzano per una serie di limiti metodologici, quali l'arruolamento di popolazioni altamente eterogenee (per caratteristiche cliniche, demografiche, stadio della patologia Covid-19), mancanza di un adeguato calcolo della dimensione del campione, ambiguità in relazione ai gruppi di controllo scelti, impiego di endpoint surrogati (carica virale e non andamento degli outcome clinici), patologia Covid-19 non confermata da PCR. Inoltre, si riscontrano differenze tra gli studi anche in termini di dosaggi di HCQ somministrati, schemi terapeutici impiegati, combinazioni farmacologiche e assenza di definizione della SOC.

In definitiva, **al momento non si dispone di risultati provenienti da robusti studi clinici che abbiano confermato l'efficacia della HCQ sia come profilassi sia come trattamento in pazienti affetti da Covid-19 (qualsiasi sia lo stadio di gravità di patologia considerato)**. Fintanto che tali risultati non si renderanno disponibili, la somministrazione dell'HCQ in pazienti affetti da Covid-19 in contesti non controllati e strettamente monitorati, come quelli che caratterizzano le sperimentazioni cliniche, potrebbe esporre i pazienti alla comparsa di eventi avversi potenzialmente fatali (soprattutto quando l'HCQ è associata ad azitromicina). A tal proposito, occorre sottolineare che sia l'HCQ che l'azitromicina possono associarsi alla comparsa di cardiotossicità, in alcuni casi fatale, come nel caso di comparsa di aritmie e arresto cardiaco. Infine, come riportato da Hernandez e coll., vi sono prove insufficienti e spesso contrastanti per quel che concerne il profilo di efficacia dell'HCQ su esiti clinici, quali mortalità per tutte le cause, progressione ad uno stadio di malattia grave, sintomi clinici e clearance virologica delle vie respiratorie superiori [39].

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Inoltre, i risultati di un recente lavoro di revisione sistematica e meta-analisi condotta da Shamshirian A *et al* (*preprint*) non hanno mostrato benefici clinici riguardo al trattamento dell'HCQ con o senza azitromicina nei pazienti affetti da COVID-19. Sebbene il tasso di mortalità non fosse significativamente diverso tra i casi e i controlli, la frequenza degli eventi avversi era sostanzialmente più alta nel gruppo trattato con HCQ. Tuttavia, poiché la maggior parte degli studi non erano randomizzati e i risultati non erano omogenei, il bias di selezione era inevitabile e pertanto, gli autori suggeriscono di aspettare i risultati di ulteriori ampi studi clinici randomizzati per ottenere risultati più affidabili. Gli stessi concludono affermando che *“sebbene tale lavoro non consenta di quantificare un “valore” dell'HCQ, consente almeno di sapere cosa non è l'HCQ e che sarebbe prudente non continuare a investire in questa direzione”*.

Pertanto, pur riconoscendo l'impellente necessità di un trattamento farmacologico efficace, al fine di garantire la sicurezza dei pazienti affetti da Covid-19, le cui condizioni cliniche sono già nella maggior parte dei casi compromesse, occorre attendere i risultati di ulteriori robusti e metodologicamente corretti studi clinici controllati e randomizzati, che abbiano valutato il profilo di efficacia e sicurezza della CQ o dell'HCQ.

Infine, sulla base di quanto emanato dalle agenzie regolatorie del farmaco a livello internazionale grande prudenza clinica è richiesta nel sostenere la CQ e l'HCQ come armamentario terapeutico sia in profilassi che nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19.

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>



Riferimenti bibliografici

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Idrossiclorochina, Riassunto delle caratteristiche del Prodotto. Disponibile al sito: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_013967_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
2. Han Y, Pham HT, Xu H, Quan Y, Mesplède T. Antimalarial drugs and their metabolites are potent Zika virus inhibitors. *J Med Virol.* 2019 Jul;91(7):1182-1190. doi: 10.1002/jmv.25440. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30801742.
3. Madrid PB, Chopra S, Manger ID, Gilfillan L, Keepers TR, Shurtleff AC, Green CE, Iyer LV, Dilks HH, Davey RA, Kolokoltssov AA, Carrion R Jr, Patterson JL, Bavari S, Panchal RG, Warren TK, Wells JB, Moos WH, Burke RL, Tanga MJ. A systematic screen of FDA-approved drugs for inhibitors of biological threat agents. *PLoS One.* 2013;8(4):e60579.
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-271
5. Yao X, Ye F, Zhang M, 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) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa237.
6. Kaptein SJF, Jacobs S, Langendries L, Seldeslachts L, Ter Horst S, Liesenborghs L, Hens B, Vergote V, Heylen E, Barthelemy K, Maas E, De Keyser C, Bervoets L, Rymenants J, Van Buyten T, Zhang X, Abdelnabi R, Pang J, Williams R, Thibaut HJ, Dallmeier K, Boudewijns R, Wouters J, Augustijns P, Verougstraete N, Cawthorne C, Breuer J, Solas C, Weynand B, Annaert P, Spriet I, Vande Velde G, Neyts J, Rocha-Pereira J, Delang L. Favipiravir at high doses has potent antiviral activity in SARS-CoV-2-infected hamsters, whereas hydroxychloroquine lacks activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 27;117(43):26955-26965. doi: 10.1073/pnas.2014441117. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33037151
7. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *J Med Toxicol.* 2020;16(3):284-294. doi:10.1007/s13181-020-00777-5
8. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-reminder-risk-serious-side-effects-chloroquine-hydroxychloroquine_en.pdf
9. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine>
10. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

11. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>
12. <https://www.fda.gov/media/138945/download>
13. <https://www.who.int/news/item/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
14. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/idrossiclorochina_22.07.2020.pdf/764add8f-f08f-0e26-df75-952986e54b8b
15. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
16. https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/covid_doc/link/2/Scheda_Clorochina-Idrossiclorochina_16_ottobre.pdf
17. Niriella MA, Ediriweera DS, De Silva AP, Premarathne R, Balasooriya P, Duminda KD, Malavige NG, Wanigasuriya K, Lekamwasam S, Kularathne SA, Siribaddana S, de Silva HJ, Jayasinghe S. Hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis of COVID-19 among naval personnel in Sri Lanka: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials*. 2020 Aug 27;21(1):748. doi: 10.1186/s13063-020-04659-7. PMID: 32854751; PMCID: PMC7450681.
18. Lother SA, Abassi M, Agostinis A, Bangdiwala AS, Cheng MP, Drobot G, Engen N, Hullsiek KH, Kelly LE, Lee TC, Lofgren SM, MacKenzie LJ, Marten N, McDonald EG, Okafor EC, Pastick KA, Pullen MF, Rajasingham R, Schwartz I, Skipper CP, Turgeon AF, Zarychanski R, Boulware DR. Post-exposure prophylaxis or pre-emptive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): study protocol for a pragmatic randomized-controlled trial. *Can J Anaesth*. 2020 Sep;67(9):1201-1211. doi: 10.1007/s12630-020-01684-7. Epub 2020 May 7. PMID: 32383125; PMCID: PMC7205369
19. Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Jha V, Rajbhandari D, Myatra SN, John O, Ghosh A, Bassi A, Arfin S, Kunigari M, Joshi R, Donaldson L, Hammond N, Venkatesh B; HOPE investigators. Hydroxychloroquine plus personal protective equipment versus standard personal protective equipment alone for the prevention of COVID-19 infections among frontline healthcare workers: the HydrOxychloroquine Prophylaxis Evaluation(HOPE) trial: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Aug 31;21(1):754. doi: 10.1186/s13063-020-04679-3. PMID: 32867852; PMCID: PMC7456761.
20. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D,

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205204; PMCID: PMC7102549.

22. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, 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. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384. doi:10.1016/j.medmal.2020.03.006

23. Chen J., Liu D., Lui L. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19) *J Zhejiang Univ Sci.* 2020;03:03-.

24. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v2.full.pdf>

25. Skipper CP, Pstick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.

26. Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(4):322-325. doi:10.1093/jmcb/mjaa014

27. <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>

28. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101663. doi:

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157

SISTEMA DI GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO



UNI EN ISO 9001:2015

10.1016/j.tmaid.2020.101663. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32289548; PMCID: PMC7151271.

29. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.

30. Lagier JC, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, Honoré S, Gaubert JY, Fournier PE, Tissot-Dupont H, Chabrière E, Stein A, Deharo JC, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Jacquier A, La Scola B, Brouqui P, Drancourt M, Parola P, Raoult D; IHU COVID-19 Task force. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. Travel Med Infect Dis. 2020 Jul-Aug;36:101791. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101791. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593867; PMCID: PMC7315163.

31. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.

32. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Fois E, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure FX, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotsky JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, de Lastours V, Ourghanlian C, Kerneis S, Ménager P, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Gallien S, Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020 May 14;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844. Erratum in: BMJ. 2020 Jun 18;369:m2328. PMID: 32409486; PMCID: PMC7221472.

33. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Med Infect Dis. 2020 May-Jun;35:101738. doi:

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

10.1016/j.tmaid.2020.101738. Epub 2020 May 5. PMID: 32387409; PMCID: PMC7199729

34. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, Knotts R, Bar-Cohen R, Kogan E, Barbhaya C, Aizer A, Holmes D, Bernstein S, Spinelli M, Park DS, Stefano C, Chinitz LA, Jankelson L. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. Heart Rhythm. 2020 Sep;17(9):1425-1433. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.014. Epub 2020 May 12. PMID: 32407884; PMCID: PMC7214283.

35. Lane JCE et Al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1>

36. Magagnoli J et Al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States hospitalized veterans with Covid-19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>.

37. Mercurio NJ, et al. 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 Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.

38. Bessière F, Rocca H, Delini.re A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit [published online ahead of print, 2020 May 1]. JAMA Cardiol. 2020;e201787.

39. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173(4):287-296. doi: 10.7326/M20-2496. Epub 2020 May 27. PMID: 32459529.

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it

Sito Web: <https://www.sifweb.org/>