



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 di tali farmaci 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 sinergisticamente 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]. D'altro canto, 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. Tali dati, simili a quelli ottenuti su altri animali da laboratorio (macachi e furetti), non forniscono, dunque, alcuna base scientifica per l'uso dell'HCQ in pazienti COVID-19. Al contrario, i risultati ottenuti con il favipiravir dimostrano che tale

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

farmaco, a dosi non tossiche, presenta un marcato effetto protettivo contro SARS-CoV-2 nel modello animale valutato, che necessita comunque di essere confermato tramite la conduzione di appropriati studi clinici [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 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

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

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 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.

Idrossiclorochina in profilassi

Al momento nella letteratura scientifica sono riportati 4 studi clinici che hanno valutato gli effetti della HCQ in profilassi [17-20]; tuttavia, di tali studi, 3 riportano soltanto protocolli di ricerca senza i relativi risultati (in quanto si tratta di studi clinici in itinere) e, dunque, soltanto uno studio (quello a cura di Boulware DR e coll [20]) risulta al momento concluso e viene di seguito discusso. Si è trattato, nello specifico, di uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in Canada e negli Stati Uniti [20]. Lo studio ha valutato l'effetto dell'HCQ come trattamento profilattico in 821 soggetti adulti che avevano avuto un'esposizione familiare o professionale con un soggetto affetto da Covid-19 a una distanza < 6 piedi per più di 10 minuti senza indossare una mascherina né una protezione per gli occhi (esposizione ad alto rischio, circa l'87% dei partecipanti) o con mascherina ma senza schermo per gli occhi (esposizione a rischio moderato). Sia il reclutamento che il follow-up sono stati effettuati on-line, mentre il trattamento è stato direttamente recapitato a casa dei partecipanti. Entro 4 giorni dopo l'esposizione a rischio, i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere placebo o HCQ (una prima somministrazione da 800 mg, seguita da 600 mg in 6-8 ore, quindi 600 mg ogni giorno per altri 4 giorni). L'outcome primario era l'incidenza di comparsa di Covid-19 entro 14 giorni. In accordo ai risultati dello studio, non è stata riscontrata differenza nell'incidenza di nuova insorgenza della patologia Covid-19 tra partecipanti trattati con HCQ (49 su 414 [11,8%]) e coloro che hanno ricevuto il placebo (58 su 407 [14,3%]); la

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



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

differenza assoluta è risultata pari al -2,4% punti (intervallo di confidenza al 95%, da -7,0 a 2,2; P = 0,35). Gli eventi avversi sono stati più comunemente riscontrati con HCQ rispetto al placebo (40,1% vs. 16,8%), sebbene non siano state segnalate reazioni avverse gravi. Gli autori concludono che **l'HCQ**, impiegata **come terapia profilattica** nei 4 giorni successivi ad una esposizione a rischio, **non previene la nuova insorgenza di Covid-19**. Nell'ambito dei limiti del presente studio, quello relativo alla valutazione dell'outcome primario è sicuramente il più degno di nota, in quanto quest'ultimo non è sempre stato confermato in presenza di un risultato positivo di un test per Covid-19, ma anche in presenza dei soli sintomi (*The primary outcome was prespecified as symptomatic illness confirmed by a positive molecular assay or, if testing was unavailable, Covid-19– related symptoms*). A tal proposito, la diagnosi di Covid-19 nei 107 pazienti che avrebbero sviluppato la malattia è stata confermata tramite test in 11 pazienti trattati con HCQ e 9 con placebo, mentre è stata confermata dalla presenza dei soli sintomi in ben 48 pazienti trattati con HCQ e 55 con placebo [20].

Idrossiclorochina in pazienti affetti da Covid-19: dati provenienti da studi clinici interventistici

Sono numerosi gli studi clinici interventistici che hanno arruolato pazienti affetti da Covid-19 ed hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con HCQ in monoterapia o in associazione ad azitromicina. In particolare, Gautret P e coll. [21] hanno condotto uno studio interventistico a singolo braccio di trattamento, che ha previsto la somministrazione di HCQ al dosaggio di 600 mg/die per 10 giorni in pazienti ospedalizzati e affetti da Covid-19, dall'inizio di marzo 2020 al 16 marzo 2020. L'endpoint primario dello studio è stata la presenza o l'assenza del virus (valutato tramite tampone nasofaringeo) al sesto giorno dall'inclusione. Lo studio ha arruolato 36 pazienti con almeno sei giorni di follow-up. In particolare, 20 pazienti hanno ricevuto HCQ e 16 pazienti hanno rappresentato il gruppo di controllo. Sulla base delle condizioni cliniche ed al fine di prevenire una super-infezione batterica, 6 dei pazienti trattati con HCQ hanno ricevuto anche azitromicina al dosaggio di 500 mg al giorno 1, seguito da 250 mg/die per i restanti 4 giorni. Sei pazienti trattati con HCQ sono stati persi durante il follow-up a causa della precoce interruzione del trattamento. Le ragioni sono state le seguenti: tre pazienti sono stati trasferiti in unità di terapia intensiva (*Intensive Care Unit – ICU*), un paziente è deceduto il 3° giorno, un paziente ha deciso di lasciare l'ospedale al 3° giorno ed è risultato negativo alla PCR nei giorni 1-2, un paziente ha interrotto il trattamento al 3° giorno a causa della comparsa di nausea ed è risultato positivo alla PCR nei giorni 1-2-3. La

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



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

percentuale di pazienti asintomatici era del 16,7%, quella dei pazienti con sintomi di URTI era del 61,1% e quella dei pazienti con sintomi di LRTI era del 22,2%. Tutti i pazienti con sintomi di LRTI avevano una polmonite confermata da tomografia computerizzata (TC). I pazienti trattati con HCQ erano più anziani rispetto ai pazienti del gruppo controllo (51,2 anni vs 37,3 anni). Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati con HCQ e i pazienti del gruppo controllo per quanto riguarda il sesso, lo stato clinico e la durata dei sintomi prima dell'inclusione. Gli autori riportano che è stata riscontrata una significativa riduzione della carica virale al 6° giorno nei pazienti trattati con HCQ rispetto ai controlli. L'aggiunta di azitromicina alla terapia con HCQ ha contribuito significativamente alla riduzione della carica virale. **Gli autori sostengono che lo studio abbia le seguenti limitazioni:** piccola dimensione del campione, follow-up di durata limitata, abbandono di sei pazienti dallo studio. **Vi sono, tuttavia, ulteriori criticità che necessitano di essere considerate:** mancanza di un calcolo della dimensione del campione, mancanza di un'analisi statistica stratificata in funzione dei trattamenti somministrati (HCQ vs HCQ + azitromicina), ambiguità in relazione al gruppo di controllo, identificato dagli autori come "quei pazienti che hanno rifiutato di assumere HCQ o non potevano essere inclusi in accordo ai criteri di esclusione" (*Patients who refused the treatment or had an exclusion criteria, served as controls in the Marseille centre*), impiego di un endpoint surrogato (riduzione della carica virale) piuttosto che di un endpoint clinicamente rilevante (valutazione dell'andamento degli outcome clinici) [21]. Sulla base dei risultati dello studio condotto da Gautret e coll [21], Molina e coll. [22] hanno presentato i risultati relativi a 11 pazienti ospedalizzati affetti da Covid-19 (7 uomini e 4 donne; età media: 58,7 anni; 8 presentavano le seguenti comorbidità: obesità, neoplasia, infezione da HIV) e trattati con HCQ (600 mg / die per 10 giorni) e azitromicina (500 mg al giorno 1 e 250 mg nei giorni 2-5) (stesso regime terapeutico riportato da Gautret e coll). All'inizio del trattamento, 10 pazienti presentavano febbre e ricevevano ossigenoterapia nasale. Dopo 5 giorni, un paziente è morto e due sono stati trasferiti in ICU. Un paziente ha interrotto la terapia con HCQ e azitromicina dopo 4 giorni per comparsa di prolungamento dell'intervallo QT. Dopo 5-6 giorni l'inizio del trattamento, il tampone nasofaringeo ha dato esito positivo in 8/10 pazienti (non eseguito nel paziente deceduto). **Tali risultati virologici sono in contrasto con quelli riportati da Gautret e coll. e sollevano dubbi circa l'efficacia della combinazione HCQ/azitromicina [22].** Inoltre, un ulteriore studio condotto da Chen e coll. [23] in pazienti con COVID-19 non ha rilevato alcuna differenza nella riduzione della carica virale a 7 giorni e negli esiti clinici (durata del

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

ricovero, normalizzazione della temperatura, progressione radiologica) in pazienti trattati con HCQ (400 mg/die per 5 giorni in combinazione con standard of care - SOC) vs coloro trattati con la sola SOC [23]. Tang e coll. [24] hanno condotto uno studio clinico randomizzato in 150 pazienti ospedalizzati e affetti da COVID-19 (di cui 148 con patologia di grado lieve-moderato e 2 con patologia severa) al fine di confrontare gli effetti della terapia a base di HCQ (1.200 mg/die per 3 giorni, poi 800 mg/die per 2-3 settimane) vs SOC (non meglio definita). I risultati di tale studio non evidenziano alcuna differenza sull'esito primario (clearance virale a 28 giorni). L'unico risultato positivo deriva da un'analisi post hoc in un sottogruppo di pazienti che non assumevano antivirali in cui si osserva un maggior effetto sui sintomi. Gli autori dichiarano una serie di limitazioni, incluse una dimensione del campione non sufficientemente adeguata ai fini della valutazione degli outcome e l'eterogeneità della popolazione arruolata (differenti gradi di severità) [24]. Skipper CP e coll. [25] hanno condotto, dal 22 marzo al 20 maggio 2020, uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, al fine di indagare gli effetti di HCQ (una prima somministrazione da 800 mg, seguita da una ulteriore somministrazione di 600 mg in 6-8 ore e poi 600 mg/die per altri 4 giorni) sulla riduzione della gravità della patologia COVID-19 in 491 pazienti adulti ambulatoriali in uno stadio precoce della malattia. Sono stati arruolati pazienti che presentavano: da 4 o meno giorni sintomi e infezione da SARS-CoV-2 confermata da PCR o sintomi compatibili dopo un'esposizione ad alto rischio con una persona con COVID-19 confermata da PCR negli ultimi 14 giorni. Sono stati valutati sintomi e gravità al basale e nei giorni 3, 5, 10 e 14 utilizzando una scala analogica visiva a 10 punti. L'outcome primario è stato il cambiamento nella gravità complessiva dei sintomi oltre i 14 anni giorni. Ventisei pazienti (5,3%) non hanno fornito alcun dato dopo l'arruolamento e sono stati, pertanto, esclusi dall'analisi. L'età mediana dei pazienti è risultata pari a 40 anni e il 56% dei pazienti era di sesso femminile. Le più comuni comorbidity riscontrate sono state l'asma (11%), ipertensione (11%) e diabete (4%); il 68% dei pazienti non ha riportato patologie concomitanti. Dei pazienti arruolati, 341 (81%) avevano un'infezione da Sars-Cov-2 confermata in laboratorio o avevano presentato un contatto a rischio con una persona con infezione confermata in laboratorio; 56% (236 su 423) sono stati arruolati entro 1 giorno dall'inizio dei sintomi. Non sono state riscontrate differenze nella variazione della gravità dei sintomi nell'arco di 14 giorni tra i gruppi di pazienti trattati con HCQ e placebo (differenza relativa 12%; assoluta 0,27 punti [IC 95%, Da 0,61 a 0,07 punti]; P = 0,117). A 14 giorni, il 24% (49 su 201) dei pazienti che ricevevano HCQ avevano sintomi in corso rispetto al 30% (59 su 194) che

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



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

riceveva placebo ($P = ,21$). Gli eventi avversi sono comparsi nel 43% (92 su 212) dei pazienti trattati con HCQ vs 22% (46 di 211) dei pazienti trattati con placebo ($P < 0,001$). Sono stati registrati 10 ricoveri tra i pazienti trattati con placebo (di cui 2 non correlati a COVID-19) e un decesso e 4 ricoveri tra i pazienti trattati con HCQ e un decesso ($P = 0,29$). **Gli autori dello studio concludono che il trattamento di pazienti ambulatoriali affetti da Covid-19 in stadio precoce con HCQ non si correla ad una riduzione sostanziale della gravità dei sintomi.** Come già riscontrato per alcuni degli studi precedentemente descritti, anche in questo caso manca la conferma di patologia Covid-19 in tutti i pazienti arruolati; nello specifico, dei pazienti arruolati, 145 erano positivi in accordo a PCR, 280 avevano presentato un'esposizione a rischio con persona con Covid-19 confermata da PCR, 84 erano positivi in accordo a PCR e avevano presentato un'esposizione a rischio con persona con Covid-19 confermata da PCR, mentre 82 pazienti (19%) sono stati arruolati per sospetto COVID-19 (presentavano sintomi compatibili con COVID-19 e avevano riportato un'esposizione ad alto rischio, ma la PCR della persona con la quale erano stati a contatto non era disponibile) [25].

Huang e coll. [26] hanno condotto un piccolo studio randomizzato che ha arruolato 22 pazienti, di cui 10 trattati con CQ e 12 trattati con lopinavir / ritonavir. Gli endpoint valutati hanno incluso la clearance virale, valutata mediante PCR, e il miglioramento alla TC. I risultati dello studio non hanno mostrato differenze significative fino a 14 giorni; al giorno 14, il 100% dei pazienti trattati con CQ è stato dimesso dall'ospedale, rispetto al 50% nel gruppo lopinavir / ritonavir. Occorre, tuttavia, sottolineare che i pazienti nel gruppo CQ erano più giovani (41,5 vs 53, $p = 0,19$) ed avevano iniziato prima il trattamento (2,5 vs 6,5 giorni, $p < 0,001$) [26]. In ultimo, l'efficacia della HCQ è stata valutata nell'ambito dello studio britannico RECOVERY [27], un trial adattivo che ha valutato l'efficacia di differenti trattamenti farmacologici in pazienti ospedalizzati e affetti da Covid-19. In un comunicato dello scorso giugno 2020, gli sperimentatori hanno riportato i dati di una analisi ad interim, che valutava 1.542 pazienti randomizzati al braccio con HCQ e 3.132 assegnati alle cure abituali. **Tali risultati preliminari non evidenziavano alcuna differenza di mortalità tra i due gruppi dopo un mese di trattamento** (25.7% vs 23.5%; HR 1.11; 95% CI 0.98-1.26), né differenze di permanenza in ospedale o su altri esiti [27].

Pertanto, sebbene sia stata dimostrata un'attività antivirale della HCQ contro Sars-Cov-2 *in vitro*, al momento non emergono prove scientifiche robuste provenienti da studi clinici interventistici che abbiamo dimostrato un beneficio clinico della monoterapia HCQ o della combinazione HCQ + azitromicina nel

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



trattamento di pazienti affetti da COVID-19. Inoltre, la maggior degli studi clinici interventistici ad oggi pubblicati presenta limiti metodologici di cui occorre tenere necessariamente conto nella fase di valutazione dei risultati degli stessi.

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

Idrossiclorochina in pazienti affetti da Covid-19: dati provenienti da studi osservazionali

Gautret P e coll. [28] hanno condotto, dal 3 al 21 marzo 2020, uno studio osservazionale che ha coinvolto 80 pazienti affetti da Covid-19, ospedalizzati presso l'ospedale universitario Méditerranée Infection a Marsiglia e trattati con una combinazione di HCQ e azitromicina per almeno tre giorni e con tre misurazioni relativamente a esito clinico, carica virale valutata mediante PCR e durata della permanenza nell'unità di malattie infettive (IDU). Il 53,8% dei pazienti presentava sintomi di LRTI e il 41,2% sintomi di URTI. Solo il 15% dei pazienti era febbrile. Quattro pazienti erano asintomatici. I risultati dello studio hanno mostrato che tutti i pazienti sono migliorati clinicamente, tranne un paziente di 86 anni – deceduto - e un paziente di 74 anni ancora in ICU. La maggior parte (65/80, 81,3%) dei pazienti ha avuto un esito favorevole e sono stati dimessi con un punteggio NEWS minimo (61/65, 93,8%). Solo il 15% ha richiesto l'ossigenoterapia durante la permanenza in reparto. Tre pazienti sono stati trasferiti al ICU, di cui due sono migliorati e sono stati poi riportati al reparto ID. È stata osservata una rapida diminuzione della carica virale nasofaringea, con l'83% negativo al giorno 7 e il 93% al giorno 8. Le colture di virus dai campioni respiratori dei pazienti sono risultate negative nel 97,5% dei pazienti al giorno 5. Gli autori dichiarano le seguenti limitazioni: si è trattato di uno studio pilota osservazionale condotto in soli 80 pazienti con presentazione clinica relativamente lieve e non è stata effettuata un'analisi specifica che abbia tenuto conto della gravità della malattia [28]. L'efficacia dell'HCQ con o senza azitromicina è stata valutata in pazienti ospedalizzati e affetti da COVID-19 in un ulteriore studio osservazionale multicentrico (che ha coinvolto 25 ospedali afferenti alla New York metropolitan region) condotto da Rosenberg ES e coll [29]. L'outcome primario è stata la mortalità ospedaliera, mentre sono rientrati tra gli outcome secondari la comparsa di arresto cardiaco e di anomalie all'elettrocardiogramma (aritmia o prolungamento dell'intervallo QT). Di 1.438 pazienti ospedalizzati con diagnosi di COVID-19 (858 [59.7%] maschi, età mediana: 63 anni), coloro che avevano ricevuto HCQ, azitromicina o entrambi i farmaci avevano una maggiore probabilità di avere diabete, frequenza respiratoria > 22/min, saturazione di O₂ < 90% e aspartato aminotransferasi > 40 U/L rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto tali farmaci. La mortalità ospedaliera complessiva è stata del 20,3% (IC 95%, 18,2% -22,4%). La

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



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

proporzione di pazienti deceduti è risultata pari a 189/735 (25,7% [95% CI, 22,3% -28,9%]) tra coloro che ricevevano HCQ + azitromicina, 54/271 (19,9% [95% CI, 15,2% -24,7%]) tra coloro che ricevevano la sola HCQ, 21/211 (10,0% [95% CI, 5,9% -14,0%]) tra coloro che ricevevano azitromicina e 28/221 (12,7% [95% CI, 8,3% -17,1%]) tra i pazienti che non ricevevano nessuno dei due farmaci. Nell'analisi aggiustata, non sono state riscontrate differenze significative nella mortalità tra i pazienti che non ricevevano nessuno dei farmaci e coloro che ricevevano HCQ + azitromicina (HR, 1,35 [95% CI, 0,76-2,40]), HCQ (HR, 1,08 [95 % CI, 0,63-1,85]) o azitromicina (HR, 0,56 [95% CI, 0,26-1,21]). Nei modelli logistici, rispetto ai pazienti che non ricevevano nessuno dei due farmaci, l'arresto cardiaco era significativamente più probabile nei pazienti che ricevevano HCQ + azitromicina (OR aggiustato, 2,13 [IC 95%, 1,12-4,05]), ma non la sola HCQ (OR aggiustato, 1,91 [95% CI, 0,96-3,81]) o la sola azitromicina (OR aggiustato, 0,64 [95% CI, 0,27-1,56]). Nei modelli di regressione logistica aggiustati, non sono state riscontrate differenze significative nella probabilità relativa di anomalie all'elettrocardiogramma. Gli autori concludono che nella popolazione in studio **il trattamento con HCQ, azitromicina o la combinazione di tali farmaci non è stato associato a differenze statisticamente significative nella mortalità ospedaliera rispetto a nessun trattamento [29]**. Gli effetti della terapia di combinazione in pazienti affetti da Covid-19 in fase precoce sono stati valutati nel corso di un ulteriore studio osservazionale condotto a Marsiglia [30], che ha incluso 3.737 pazienti sottoposti a screening, di cui 3.119 (83,5%) trattati con HCQ-azitromicina (200 mg di HCQ orale, tre volte al giorno per dieci giorni e 500 mg di azitromicina il giorno 1, seguito da 250 mg/die per i successivi quattro giorni) per almeno tre giorni e 618 (16,5%) pazienti trattati con altre terapie. Gli outcome primari dello studio hanno incluso la mortalità, il trasferimento presso un ICU, ospedalizzazione di durata ≥ 10 giorni e riduzione della carica virale. L'età media dei pazienti arruolati è risultata pari a 45 anni, il 45% era di sesso maschile. Sono state eseguite 2.065 TC a basso dosaggio evidenziando lesioni polmonari in 592 dei 991 (59,7%) pazienti con sintomi clinici minimi (punteggio NEWS $\frac{1}{4}$ 0). Il trattamento con HCQ-azitromicina è stato associato a una diminuzione del rischio di trasferimento in ICU o morte (Hazard ratio (HR) 0,18 0,11–0,27), diminuzione del rischio di ospedalizzazione di durata ≥ 10 giorni (odds ratio 95% CI 0,38 0,27-0,54) e durata più breve della diffusione virale (tempo alla PCR negativa: HR 1,29 1.17–1.42). In 25 pazienti (0,67%) è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QTc (> 60 ms) che ha portato all'interruzione del trattamento, in 12 casi di cui 3 casi con QTc > 500 ms. Non sono stati osservati casi di torsione di punta o morte improvvisa. Gli autori riportano le seguenti

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



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

limitazioni: eterogeneità della popolazione arruolata (in termini di caratteristiche demografiche, comorbidità e stadio della patologia Covid-19), i dati clinici, virologici e radiologici non erano disponibili per tutti i pazienti [30]. Geleris e coll. [31] hanno condotto uno studio osservazionale monocentrico nella città di New York, per il quale sono stati analizzati i dati relativi a 1.376 pazienti ospedalizzati con diagnosi di COVID-19. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti intubati e quelli deceduti o dimessi entro le 24 dall'ingresso in ospedale. L'endpoint primario (intubazione o morte) è stato confrontato tra il gruppo di soggetti trattati con HCQ (n=811; 58.9%) e il gruppo di soggetti non trattati con HCQ (n=565; 41.1%). Dopo un follow-up mediano di 22,5 giorni, l'endpoint primario era stato raggiunto in 346 soggetti (25.1%) e **lo studio non ha mostrato alcuna associazione significativa tra l'endpoint e l'assunzione di HCQ** (HR 1.04; 95%CI 0.82-1.32) [31]. Un ulteriore studio osservazionale retrospettivo [32], condotto presso 4 ospedali francesi, ha coinvolto 181 pazienti ospedalizzati per COVID-19 che richiedevano ossigeno-terapia, di cui 84 trattati con HCQ 600mg/die (quasi sempre entro 48 ore dal ricovero) e 89 pazienti non trattati con HCQ. Gli endpoint valutati hanno incluso: sopravvivenza generale senza trasferimento in ICU, sopravvivenza a 21 giorni, sopravvivenza senza ARDS, sospensione dell'ossigeno-terapia e dimissione ospedaliera. Per quel che concerne il profilo di efficacia, **i pazienti trattati con HCQ non hanno mostrato miglioramenti clinici significativi per nessun degli endpoint considerati**; inoltre, **circa il 10% dei pazienti trattati con HCQ ha presentato anomalie all'elettrocardiogramma che hanno determinato l'interruzione del trattamento dopo una mediana di 4 giorni [32]**. Million e coll. [33] hanno condotto uno studio retrospettivo su 1.061 pazienti affetti da Covid-19 e trattati per almeno 3 giorni con HCQ (600 mg/die per 10 giorni) + azitromicina (500 mg al giorno 1, seguito da 250 mg/die per 4 giorni). Gli autori riportano il raggiungimento di buoni outcome clinici e virologici in 973 pazienti entro 10 giorni (91,7%) e suggeriscono che il trattamento con HCQ e azitromicina risulti sicuro ed associato a un basso tasso di mortalità. L'interpretazione di tali risultati deve, tuttavia, tenere conto dei limiti metodologici dello studio, che si configurano essenzialmente nella mancanza di chiarezza circa i criteri di inclusione nello studio (gli autori parlano di *early treatment* e suddividono i pazienti per gravità dello stadio della patologia ma non è chiaro quale popolazione è stata inclusa), l'effettiva durata del trattamento con HCQ, l'assenza di dati (non meglio specificati) per alcuni dei pazienti, l'assenza dei risultati di esami TC e laboratoristici [33]. I risultati di un ulteriore studio retrospettivo [34] condotto su 251 pazienti affetti da COVID-19 e trattati con **HCQ e azitromicina** hanno confermato che tale combinazione di

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



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

farmaci **si correla ad un significativo prolungamento l'intervallo QTc**, che potrebbe rendersi responsabile dell'insorgenza di aritmie fatali. Gli autori, pertanto, raccomandano attenzione nella scelta della terapia a base di HCQ e azitromicina, anche in considerazione delle carenze di evidenze circa il profilo di efficacia dei suddetti farmaci [34]. Vi sono, infine, altri studi osservazionali, già discussi nel documento redatto da AIFA [14,35-38]. In particolare, i risultati dello studio di Lane JCE e coll. [35] hanno mostrato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare a 30 giorni [HR 2,19 IC: 1,22-3,94] in pazienti trattati con la combinazione HCQ + azitromicina. Gli autori concludono che il trattamento a breve termine con HCQ è sicuro, ma l'aggiunta dell'azitromicina potrebbe comportare un aumento del rischio di insufficienza cardiaca e aumento della mortalità cardiovascolare, probabilmente per un effetto sinergico dei farmaci sul prolungamento del QT. Gli autori, pertanto, raccomandano un'estrema cautela nell'uso della suddetta combinazione di farmaci in pazienti con Covid-19. I risultati dello studio di Magagnoli J e coll. [36], basati su un'analisi retrospettiva di 362 pazienti ricoverati per infezione da SARS-CoV-2, hanno mostrato che **l'HCQ, con o senza azitromicina, non riduce il rischio di evoluzione verso la ventilazione meccanica, oltre che correlarsi ad un aumento del rischio di mortalità complessiva** [HR 2,61; 95% CI:1,10-6,17; P=0,03]. Un prolungamento del QT è stato, inoltre, osservato nel 19% dei soggetti trattati con HCQ in monoterapia e nel 21% di coloro trattati con HCQ e azitromicina nello studio di coorte a cura di Mercurio e coll [37] e nel 33% dei soggetti trattati con HCQ in monoterapia nello studio osservazionale di Bessière e coll [38].

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**

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



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

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 cardiotoxicità, 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].

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.

Riferimenti bibliografici

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Idrossiclorochina, Riassunto delle caratteristiche del Prodotto. Disponibile al sito:

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



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, Kolokoltsov 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 Keyzer 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>

11. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

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

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. Lothar 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, 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*.

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



2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276

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

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



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

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

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

34. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, Knotts R, Bar-Cohen R, Kogan E, Barbhaiya 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 veterans hospitalized 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/>