

Ancora l'idrossiclorochina, un preludio alla resurrezione?

(da Repubblica - online)

Alcuni nuovi studi inducono a rivalutare alcune frettolose e premature conclusioni. E rendono necessari approfondimenti con pazienti ben selezionati, *di ANTONIO CASSONE*

28 agosto 2020

Devo dire che parlare della cloroquina non mi è facile essendo un po' parte in causa da quando, al tempo della Sars, nel 2003, un giovane e brillante ricercatore, Andrea Savarino, coinvolse Roberto Cuda ed il sottoscritto in ricerche in cui dimostrammo che questo vecchio anti-malarico aveva attività antivirale in vitro, dati poi oggetto di due pubblicazioni su *Lancet Infectious Diseases*. Di certo, non pensavamo che con l'avvento di Sars-Cov-2, la confusione di studi malcondotti o iniziative terapeutiche personalizzate, la cloroquina e un suo derivato, l'idrossiclorochina, sarebbero mediaticamente diventati una specie di magica cura, il cosiddetto *game-changer* anche per potenti personaggi politici, o per altri, un quasi similare dell'Acqua tofana (definizione originale di Andrea Savarino), una mistura a base di arsenico che una giovin signora di Palermo, Giulia Tofana, formulò nel secolo XVII per usarla e offrirla alle donne che non sopportavano più i loro mariti.

Leggi anche: [per l'idrossiclorochina storia senza fine](#)

Alcuni studi, uno dei quali poi ritrattato, mostravano aumentata mortalità nei soggetti trattati con cloroquina. (vedi anche la meta-analisi recentemente pubblicata da *Clinical Microbiology and Infection*). Game-changer o Acqua tofana che sia, sta di fatto che in assenza di specifiche terapie, la cloroquina è diventata per Covid-19 un farmaco largamente adoperato sin dall'inizio della pandemia, soprattutto per merito dei ricercatori cinesi, e ancor oggi questo farmaco è ufficialmente incluso nelle linee guida cinesi per il trattamento di Covid-19 (e non si può certo dire che questa malattia non sia ben conosciuta dai cinesi!). Da allora, circa una sessantina di ricerche sono state pubblicate riguardanti terapie e profilassi con questo farmaco, in maggioranza piccoli trials clinici o studi osservazionali, con alcuni risultati favorevoli all'uso del farmaco e parecchi altri negativi. In particolare, i risultati di un complesso trial randomizzato e controllato (Recovery), cioè il golden standard della corretta sperimentazione clinica, hanno indicato l'inefficacia terapeutica della idrossi-cloroquina, e insieme ad altre pubblicazioni, anche il rischio di gravi effetti collaterali, in particolare cardiologici, quando la cloroquina è associata all'azitromicina, una combinazione farmacologica particolarmente adoperata da ricercatori francesi.

Leggi anche: [Coronavirus, l'Italia sospende esperimenti su cloroquina e idrossiclorochina](#)

Nel complesso, negli ultimi due mesi, le evidenze sperimentali e cliniche sono apparse tutte o quasi sfavorevoli all'uso della cloroquina, anche in pazienti con moderata sintomatologia, con sospensione dei due trials clinici più rilevanti in corso, il succitato Recovery e quello dell'Oms Solidarity, quasi a prefigurarne la morte clinica come farmaco anti-Covid-19. Tuttavia, come ho sostenuto in un precedente articolo su Repubblica Salute, c'erano parecchie carenze statistiche e di caratterizzazione dei pazienti in questi studi.

LEGGI anche: [Idrossiclorochina, così riviste scientifiche e Oms hanno perso credibilità](#)

In questi giorni, però, due corposi studi, uno eseguito su pazienti italiani e un altro su pazienti belgi, sono apparsi contemporaneamente nella letteratura internazionale qualificata. Quello italiano, coordinato da Licia Iacoviello dell'Iccs Neuromed Pozzilli, Isernia, ha riguardato 3451 pazienti Covid-19 ospedalizzati in 33 centri clinici italiani, dei quali circa il 75% è stato trattato con

idrossiclorochina (con o senza altri farmaci) ed il restante senza cloroquina, mentre quello belga, coordinato da Dominique Van Bekhoven dell'Ente di Sanità Pubblica del Belgio Scieziano, ha reclutato 8075 pazienti di cui 4542 trattati con sola idrossiclorochina e supporto terapeutico ed i restanti 3533 non-trattati con questo farmaco ma ricevuti solo terapia di supporto. In entrambi gli studi, la dose complessiva del farmaco era relativamente bassa (attorno a 5 grammi complessivi), rispetto alle dosi usate nel succitato trial Recovery (9 grammi). Entrambi gli studi riportano una significativa diminuzione del rischio relativo di mortalità (circa il 30% in quello italiano) nei soggetti Covid-19 trattati con cloroquina rispetto a quelli non trattati.

Studi osservazionali

Va detto subito che entrambi gli studi sono di tipo osservazionale e retrospettivo. Questo tipo di studi è generalmente gravato da vari fattori distorsivi o confondenti che limitano la certezza dei dati ottenuti e delle conclusioni raggiunte. Il principale fattore distorsivo è l'assenza di randomizzazione per cui, ad esempio, i soggetti assegnati al gruppo cloroquina possono avere caratteristiche tali da renderli a minor rischio di morte, essere ad esempio più giovani e meno afflitti da altre malattie (comorbidità) che, come è noto, elevano di parecchio il rischio di morte da Covid-19. Una corretta analisi statistica, in effetti assai ben eseguita in entrambi gli studi, aiuta a correggere, ma non può del tutto eliminare tutti questi fattori, previsti o non previsti, della sperimentazione. Tutti questi limiti sono peraltro ben riconosciuti e dichiarati, con ammirevole onestà, dagli autori di entrambi gli studi.

Diecimila pazienti

Dato però a Dio quel che è di Dio, bisogna anche dare a Cesare quel che è di Cesare: i due studi, nel loro insieme, riguardano qualcosa come più di diecimila soggetti, con una quota molto elevata di pazienti trattati e di controllo. Quando i numeri sono così alti, i fattori distorsivi tendono a diluirsi e il dato finale ottenuto, in questo caso la riduzione del rischio di morte da Sars-Cov-2, diventa apprezzabile, se non robusto. Non costituisce evidenza tale da suggerire un nuovo trattamento anti-Covid 19 ma ne informa di certo le linee dei successivi studi randomizzati e controllati. Solo un esempio: questi studi suggeriscono che la dose di idrossi-cloroquina da usare nei prossimi trials dovrebbe essere piuttosto bassa. Il fatto che risultati terapeutici migliori si ottengono con dosi moderate e invece peggiori con quelle alte si aggiunge ad altre evidenze per cui la potenziale efficacia anti-Covid-19 della cloroquina non è tanto dovuta ad un diretto effetto antivirale ma piuttosto ad una attività immunomodulante e antinfiammatoria di questo farmaco, essendo le curve di attività degli immunomodulatori spesso non lineari ma "a campana", con effetti talvolta paradossalmente negativi alle alte dosi.

Necessari nuovi trials

L'osservazione fatta dagli studiosi italiani che il trattamento con idrossiclorochina è particolarmente favorevole nei pazienti con elevato livello di una proteina di fase acuta come la proteina C reattiva, rafforza questo concetto e porta a sfatare l'idea a lungo sostenuta che cloroquina- idrossiclorochina possa essere benefico solo nelle prime fasi dell'infezione da Sars-Cov-. Forse è vero il contrario. Quale che sia il meccanismo, gli studi appena pubblicati inducono a rivalutare alcune frettolose e premature conclusioni. Essi rendono plausibili dal punto di vista biomedico e necessari dal punto di vista clinico nuovi trials randomizzati e controllati, con pazienti ben definiti e scelta informata delle modalità di trattamento, che possano accertare se davvero cloroquina ed idrossiclorochina possono essere sicuri ed efficaci nella lotta a Covid-19. Magari, alla fine, la cloroquina potrebbe risorgere dalle sue ceneri.

American Academy of Microbiology