

# USO DI AZITROMICINA NEI SOGGETTI POSITIVI A SARS-CoV2 ED ESITI CLINICI

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Davide Rozza, Sara Conti, Raffaella Di Pasquale, Paolo Cortesi, Shaniko Kaleci, Pietro Ferrara, Giancarlo Cesana, Lorenzo Giovanni Mantovani, Giampiero Mazzaglia. Centro di studio e ricerca sulla Sanità pubblica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza.*

*Alberto Zucchi, ATS Brescia*

*Giovanni Maifredi, ATS Bergamo*

*Andrea Silenzi, Dipartimento generale prevenzione sanitaria - Ministero della salute*

## DOMANDA

La somministrazione di azitromicina nei pazienti positivi a SARS-CoV-2 è associata ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione? L'utilizzo pregresso di azitromicina nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati può ridurre il rischio di outcome gravi quali ricorso alla ventilazione meccanica, accesso in terapia intensiva e morte?

## CONTESTO DELLA DOMANDA

Ad oggi la malattia COVID-19 causata dal virus SARS-CoV-2 ha causato più di sei milioni di decessi in tutto il mondo (1). I sintomi associati all'infezione da SARS-CoV-2 sono diversi e variano da paziente a paziente. Alcuni soggetti, in seguito a questa infezione, sviluppano sintomi simili a quelli tipici delle comuni forme influenzali, mentre altri sviluppano una malattia molto più grave caratterizzata da insufficienza respiratoria che se non adeguatamente trattata può portare al ricovero del paziente e nei casi più gravi anche all'accesso in terapia intensiva e all'exitus (2). Sin dalle prime fasi della diffusione del virus, diversi sono stati i farmaci studiati quali possibili alternative terapeutiche per il trattamento della malattia COVID-19: anticoagulanti, immunomodulanti e antibiotici. Tra i vari antibiotici analizzati sicuramente l'azitromicina è il farmaco che ha destato il maggiore interesse, soprattutto alla luce di studi pregressi che hanno evidenziato la sua efficacia nel trattamento di alcune patologie virali (3-7). Nel tempo, sono stati proposti vari meccanismi biologici diretti ed indiretti per spiegare gli effetti dell'azitromicina nei confronti di alcune infezioni virali (8-12). Alcuni studi effettuati durante la pandemia, inoltre, hanno evidenziato un possibile effetto positivo di tale farmaco anche nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 e ospedalizzati (13-16). Questi dati uniti a quelli precedentemente menzionati hanno portato ad un incremento dell'utilizzo, molto spesso empirico, dell'azitromicina durante le diverse ondate di SARS-CoV-2. Tuttavia, ad oggi, pochi sono gli studi disponibili in letteratura che abbiano valutato l'effetto dell'azitromicina quando è utilizzata nella popolazione non ospedalizzata positiva a SARS-CoV-2. Per tale motivo lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare se il suo uso fosse associato ad una

riduzione del rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2. Inoltre, lo studio ha avuto lo scopo di indagare se, nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati, l'uso pregresso di azitromicina fosse associato ad una variazione del rischio di ricorso alla ventilazione meccanica, all'accesso in terapia intensiva e mortalità durante il follow-up.

Lo studio che sarà descritto nei prossimi paragrafi fa parte di un progetto regionale finanziato da regione Lombardia volto a definire l'impatto della malattia COVID-19 sul sistema sanitario nazionale dal titolo: "Valutazione dell'Impatto di COVID-19 ed Elaborazione di Strategie e Strumenti di Mitigazione del Rischio Epidemico [VICES-SMIRE]".

### COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere ai quesiti di ricerca, sono state utilizzate le informazioni contenute nei flussi amministrativi sanitari delle agenzie di tutela della salute (ATS) di Brescia e Bergamo. Le due aree analizzate coprono una popolazione di circa 2,3 milioni di abitanti e sono state interessate da una forte diffusione del virus SARS-CoV-2 durante le prime fasi della pandemia (17). In particolare, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo agganciando, attraverso l'uso di un codice univoco ed anonimizzato associato a ciascun soggetto, le informazioni contenute nei seguenti flussi amministrativi: 1) registro tamponi SARS-CoV-2 contenente le informazioni relative agli esiti diagnostici dei test effettuati dai cittadini per la rilevazione del virus; 2) flusso delle schede di dimissioni ospedaliere (SDO) che raccoglie le informazioni sui pazienti dimessi dagli ospedali pubblici e privati distribuiti sul territorio di competenza delle due ATS; 3) flusso della farmaceutica convenzionata che raccoglie le informazioni sui farmaci distribuiti alla popolazione generale e rimborsati dal sistema sanitario nazionale; 4) registro delle malattie che include le informazioni sulle patologie che interessano la popolazione generale, tracciate attraverso l'uso di algoritmi che utilizzano le informazioni derivanti da diversi fonti quali SDO, pronto soccorso e farmaceutica; 5) registro anagrafe territoriale degli assistiti che include le informazioni demografiche e quelle relative a ingresso (es. nascita e immigrazione) e uscita (emigrazione e morte) dei soggetti dall'area di pertinenza delle due ATS.

In una prima fase, sono stati selezionati tutti i soggetti maggiorenni ( $\geq 18$  anni) che presentavano un tampone positivo a SARS-CoV-2 nel periodo 20 Febbraio 2020 – 31 Dicembre 2020 e presenti nel registro anagrafe da almeno 1 anno prima della data di positività al virus. In questo modo sono stati selezionati 64.327 individui che rispettavano i criteri di inclusione descritti. Successivamente sono state create due coorti di studio:

- la prima (coorte A), è servita per analizzare la possibile associazione tra l'esposizione ad azitromicina ed il rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2. Per tale motivo, tale coorte includeva tutti i soggetti che presentavano un tampone positivo a SARS-CoV-2 nel periodo 20 Febbraio 2020 – 10 Dicembre 2020. La data di positività a SARS-CoV-2 è stata considerata la data indice per i soggetti selezionati.

- la seconda (coorte B), è servita per analizzare la possibile associazione tra uso pregresso di azitromicina ed il rischio di: ricorrere alla ventilazione meccanica, accesso in terapia intensiva e morte nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati nel periodo 20 Febbraio 2020 – 31 Dicembre 2020. La data di ospedalizzazione è stata considerata la data indice per i soggetti selezionati.

In entrambe le coorti l'esposizione ad azitromicina (ATC: J01FA10) è stata valutata nei 7 giorni precedenti al tampone positivo e nei successivi 20. Per i soggetti inclusi nella coorte B, l'esposizione al farmaco in studio è stata interrotta il giorno prima della data indice. Dalle coorti in studio sono stati esclusi i soggetti che risultavano esposti ad antibiotici diversi dall'azitromicina o a più di un antibiotico. Quindi sono stati identificati due gruppi di esposizione per le due coorti: i soggetti esposti ad azitromicina e i soggetti non esposti ad alcun antibiotico.

Per ogni soggetto incluso nella coorte sono state raccolte alla data indice le informazioni relative alle principali caratteristiche demografiche e cliniche. Queste includevano: sesso, età e le principali comorbidità (malattia di Alzheimer o demenza, patologie respiratorie, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, malattie cerebrovascolari, ipertensione, scompenso cardiaco, altre malattie cardiovascolari, dislipidemia, diabete, malattie epatiche croniche, malattie reumatiche, cancro, infezione da HIV). Contestualmente, per ogni soggetto selezionato è stata valutata l'esposizione, nei 3 mesi precedenti alla data indice, ai seguenti trattamenti: anticoagulanti, FANS, cloroquina o idrossicloroquina, corticosteroidi ad uso sistemico ed immunosoppressori. Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti selezionati sono state descritte e confrontate tra i diversi gruppi di esposizione tramite le opportune analisi statistiche.

Per cercare di bilanciare le caratteristiche demografiche e cliniche e ridurre possibili bias legati a fattori di confondimento tra i soggetti esposti e non esposti ad azitromicina è stato utilizzato il metodo del Propensity Score Matching (PSM). Tramite questa metodica ad ogni soggetto esposto è stato appaiato un soggetto non esposto con caratteristiche demografiche e cliniche simili.

Come si evince dalla **tabella 1**, nella coorte A sono stati selezionati 42.840 soggetti positivi a SARS-CoV-2 nel periodo di osservazione, di questi, prima dell'applicazione del PSM, 5.089 sono stati esposti ad azitromicina mentre 37.751 non avevano mai assunto un antibiotico nel periodo di nostro interesse. I pazienti che avevano assunto azitromicina erano prevalentemente di sesso maschile (51% versus 46%) e mediamente più anziani rispetto ai non utilizzatori di azitromicina (54,5 anni vs 48,8) [**Tabella 1**]. Inoltre, il gruppo esposto ad azitromicina presentava una più alta prevalenza di comorbidità ed assumeva più frequentemente anticoagulanti, FANS, cloroquina/idrossicloroquina e steroidi per uso sistemico rispetto ai non esposti. Dopo l'applicazione del PSM sono stati selezionati 5.861 soggetti per gruppo di esposizione che presentavano tutte le caratteristiche demografiche e cliniche selezionate ben bilanciate [**Tabella 1**].

Prima dell'applicazione del PSM, nella coorte B sono stati selezionati 7.269 soggetti di cui 1.100 nel gruppo degli esposti ad azitromicina e 6.169 nel gruppo dei non esposti agli antibiotici. Seppur con delle differenze, in entrambi i gruppi i soggetti erano prevalentemente di sesso maschile (68% negli esposti versus 59% nei non esposti). I soggetti nel gruppo degli esposti erano leggermente più giovani rispetto ai soggetti inclusi nel gruppo dei non esposti (67 anni versus 69). Inoltre, nel gruppo degli esposti vi era una maggiore prevalenza di comorbidità rispetto a quanto osservato nel gruppo dei non esposti che al contrario mostravano una maggiore prevalenza d'uso dei seguenti farmaci: anticoagulanti, cloroquina/idrossicloroquina e corticosteroidi per uso sistemico. Dopo l'applicazione del PSM i due gruppi includevano 987 soggetti ciascuno e le caratteristiche demografiche e cliniche considerate risultavano essere perfettamente bilanciate [**Tabella 1**].

**Tabella 1**  
**Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti risultati positivi a SARS-CoV-2 (coorte A) ed ospedalizzati a seguito del tampone positivo (coorte B)**

| Caratteristiche                     | Coorte A – Soggetti positivi a SARS-CoV-2 |                  |                  |                  | Coorte B – Soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati |                  |                  |                  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                     | Pre-PSM                                   |                  | Post-PSM         |                  | Pre-PSM                                                    |                  | Post-PSM         |                  |
|                                     | Azitmocina<br>sì                          | Azitmocina<br>no | Azitmocina<br>sì | Azitmocina<br>no | Azitmocina<br>sì                                           | Azitmocina<br>no | Azitmocina<br>sì | Azitmocina<br>no |
| <b>Totale</b>                       | 5.089                                     | 37.751           | 4.861            | 4.861            | 1.100                                                      | 6.169            | 997              | 997              |
| <b>Sesso, N (%)</b>                 |                                           |                  |                  |                  |                                                            |                  |                  |                  |
| <i>Femminile</i>                    | 2.500 (49,1%)                             | 20.446 (54,2%)*  | 2.409 (49,6%)    | 2.447 (50,3%)    | 352 (32%)                                                  | 2.543 (41,2%)*   | 323 (32,4%)      | 322 (32,3%)      |
| <b>Età in anni</b>                  |                                           |                  |                  |                  |                                                            |                  |                  |                  |
| Media ±SD                           | 54,5 (17,3)                               | 48,8 (22,7)*     | 54,6 (17,2)      | 54,6 (17,2)      | 66,9 (13,2)                                                | 69,2 (15,6)*     | 67,9 (12,6)      | 67,9 (12,6)      |
| Range                               |                                           |                  |                  |                  |                                                            |                  |                  |                  |
| 0-44                                | 1.308 (25,7%)                             | 15.531 (41,1%)*  | 1.227 (25,2%)    | 1.227 (25,2%)    | 54 (4,9%)                                                  | 433 (7%)*        | 33 (3,3%)        | 33 (3,3%)        |
| 45-64                               | 2.367 (46,5%)                             | 13.038 (34,5%)*  | 2.292 (47,2%)    | 2.292 (47,2%)    | 417 (37,9%)                                                | 1.652 (26,8%)*   | 367 (36,8%)      | 367 (36,8%)      |
| ≥65                                 | 1.414 (27,8%)                             | 9.182 (24,3%)*   | 1.342 (27,6%)    | 1.342 (27,6%)    | 629 (57,2%)                                                | 4.084 (66,2%)*   | 597 (59,9%)      | 597 (59,9%)      |
| <b>Comorbidità, N (%)</b>           |                                           |                  |                  |                  |                                                            |                  |                  |                  |
| <i>Alzheimer/Demenza</i> 24         | 22 (0,5%)                                 | 510 (1,4%)*      | 22 (0,5%)        | 17 (0,3%)        | 9 (0,8%)                                                   | 125 (2%)*        | 6 (0,6%)         | 4 (0,4%)         |
| <i>Malattie respiratorie</i> 273    | 251 (5,2%)                                | 1.422 (3,8%)*    | 251 (5,2%)       | 251 (5,2%)       | 63 (5,7%)                                                  | 423 (6,9%)       | 52 (5,2%)        | 61 (6,1%)        |
| <i>Cardiomiopatia ischemica</i> 210 | 201 (4,1%)                                | 1.218 (3,2%)*    | 201 (4,1%)       | 145 (3%)         | 84 (7,6%)                                                  | 626 (10,1%)*     | 79 (7,9%)        | 66 (6,6%)        |
| <i>Arteriopatia periferica</i> 81   | 73 (1,5%)                                 | 516 (1,4%)*      | 58 (1,2%)        | 58 (1,2%)        | 24 (2,2%)                                                  | 234 (3,8%)*      | 23 (2,3%)        | 20 (2%)          |
| <i>Malattie cerebrovascolari</i> 88 | 81 (1,7%)                                 | 880 (2,3%)*      | 60 (1,2%)        | 60 (1,2%)        | 29 (2,6%)                                                  | 341 (5,5%)*      | 24 (2,4%)        | 23 (2,3%)        |
| <i>Ipertensione</i> 1.286           | 25 (3%)                                   | 7.000 (18,5%)*   | 1.212 (24,9%)    | 1.169 (24%)      | 428 (38,9%)                                                | 2.667 (43,2%)*   | 390 (39,1%)      | 375 (37,6%)      |
| <i>Scompensa cardiaca</i> 103       | 97 (2%)                                   | 750 (2%)         | 97 (2%)          | 58 (1,2%)        | 45 (4,1%)                                                  | 414 (6,7%)*      | 43 (4,3%)        | 43 (4,3%)        |
| <i>Altre malattie cardiache</i> 385 | 365 (7,5%)                                | 2.508 (6,6%)*    | 365 (7,5%)       | 299 (6,2%)       | 131 (11,9%)                                                | 1.059 (17,2%)*   | 124 (12,4%)      | 106 (10,6%)      |
| <i>Diipidemia</i> 475               | 447 (9,2%)                                | 2.412 (6,4%)*    | 447 (9,2%)       | 386 (7,9%)       | 180 (16,4%)                                                | 1124 (18,2%)     | 166 (16,6%)      | 146 (14,6%)      |
| <i>Diabete</i> 430                  | 413 (8,5%)                                | 2.402 (6,4%)*    | 413 (8,5%)       | 360 (7,4%)       | 160 (14,5%)                                                | 1063 (17,2%)*    | 151 (15,1%)      | 123 (12,3%)      |
| <i>Malattia epatica cronica</i> 141 | 132 (2,7%)                                | 954 (2,5%)       | 132 (2,7%)       | 114 (2,3%)       | 45 (4,1%)                                                  | 360 (5,8%)*      | 39 (3,9%)        | 34 (3,4%)        |
| <i>Malattia reumatica</i> 53        | 50 (1%)                                   | 304 (0,8%)       | 50 (1%)          | 52 (1,1%)        | 15 (1,4%)                                                  | 96 (1,6%)        | 14 (1,4%)        | 8 (0,8%)         |
| <i>Cancro</i> 285                   | 1.687 (4,5%)*                             | 1.687 (4,5%)*    | 273 (5,6%)       | 284 (5,8%)       | 91 (8,3%)                                                  | 568 (9,2%)       | 84 (8,4%)        | 100 (10%)        |
| <i>HIV</i> 6                        | 68 (0,2%)                                 | 68 (0,2%)        | 6 (0,1%)         | 7 (0,1%)         | 2 (0,2%)                                                   | 20 (0,3%)        | 2 (0,2%)         | 2 (0,2%)         |

Tabella 1 (segue)

| Caratteristiche                                  | Coorte A – Soggetti positivi a SARS-CoV-2 |                    |                    |                    | Coorte B – Soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati |                    |                    |                    |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                                  | Pre-PSM                                   |                    | Post-PSM           |                    | Pre-PSM                                                    |                    | Post-PSM           |                    |
|                                                  | Azitromicina<br>sì                        | Azitromicina<br>no | Azitromicina<br>sì | Azitromicina<br>no | Azitromicina<br>sì                                         | Azitromicina<br>no | Azitromicina<br>sì | Azitromicina<br>no |
| Terapie concomitanti nei 3 mesi precedenti N (%) |                                           |                    |                    |                    |                                                            |                    |                    |                    |
| <i>Anticoagulanti</i>                            | 560 (11%)                                 | 1.523 (4%)*        | 440 (9,1%)         | 389 (8%)           | 248 (22,5%)                                                | 900 (14,6%)*       | 187 (18,8%)        | 178 (17,9%)        |
| <i>FANS</i>                                      | 275 (5,4%)                                | 1.066 (2,8%)*      | 238 (4,9%)         | 261 (5,4%)         | 81 (7,4%)                                                  | 409 (6,6%)         | 68 (6,8%)          | 61 (6,1%)          |
| <i>Clorochina, Idrossiclorochina</i>             | 210 (4,1%)                                | 337 (0,9%)*        | 132 (2,7%)         | 119 (2,4%)         | 73 (6,6%)                                                  | 106 (1,7%)*        | 37 (3,7%)          | 28 (2,8%)          |
| <i>Corticosteroidi per uso sistemico</i>         | 579 (11,4%)                               | 1.320 (3,5%)*      | 430 (8,8%)         | 443 (9,1%)         | 220 (20%)                                                  | 577 (9,4%)         | 156 (15,6%)*       | 160 (16%)          |
| <i>Immunosoppressori</i>                         | 45 (0,9%)                                 | 263 (0,7%)         | 39 (0,8%)          | 41 (0,8%)          | 16 (1,5%)                                                  | 110 (1,8%)         | 14 (1,4%)          | 9 (0,9%)           |

Nella coorte A l'associazione tra l'uso di azitromicina e il rischio di ospedalizzazione durante i 21 giorni di follow-up, dopo la data indice, è stato analizzato usando un modello di regressione clustered Fine-Gray utilizzando l'evento morte come rischio competitivo rispetto all'ospedalizzazione. I risultati sono stati espressi come Hazard Ratio (HR) e relativi intervalli di confidenza al 95% (95%CI). Inoltre, per testare se determinate caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti selezionati potessero influenzare l'occorrenza dell'outcome studiato, sono state eseguite le seguenti analisi per sottogruppi: età (<65 o  $\geq 65$  anni), sesso, presenza di malattie cardiovascolari, diabete e cancro (queste ultime perché solitamente associate ad un maggior rischio di prognosi infausta nei soggetti con COVID-19). Infine, per poter tener conto di eventuali cambiamenti nella gestione del paziente positivo a SARS-CoV-2 sono state eseguite delle analisi temporali tra i soggetti selezionati durante la prima (Febbraio-Agosto 2020) e la seconda (Settembre-Dicembre 2020) ondata di SARS-CoV-2.

In **tabella 2** e **figura 1** sono stati riportati i risultati principali di tali analisi. Nella coorte analizzata è stato osservato un rischio maggiore di ospedalizzazione durante il follow-up nel gruppo degli esposti ad azitromicina rispetto al gruppo dei non esposti ad antibiotici (HR: 1,59; 95%CI: 1,45-1,75) [**Tabella 2**]. I risultati ottenuti dalle analisi stratificate erano in linea con i precedenti, evidenziando che tra i maschi (HR: 1,37; 95%CI: 1,22-1,54), quelli di età <65 anni (HR: 1,45; 95%CI: 1,24-1,69), tra coloro che non presentavano malattie cardiovascolari (HR: 1,43; 95%CI: 1,26-1,62), soggetti che non erano diabetici (HR: 1,28; 95%CI: 1,15-1,41) e coloro che non presentavano una patologia tumorale (HR: 1,22; 95%CI: 1,11-1,35) vi era un rischio maggiore di ospedalizzazione durante il follow-up tra i soggetti esposti ad azitromicina rispetto ai non esposti [**Figura 1**]. Inoltre i soggetti esposti ad azitromicina hanno mostrato un rischio maggiore di ospedalizzazione rispetto ai non esposti in entrambe le ondate SARS-CoV-2 [**Figura 1**].

Tabella 2

Uso di azitromicina e rischio di ospedalizzazione, accesso in terapia intensive, ventilazione meccanica e mortalità nei soggetti positivi a SARS-CoV-2.

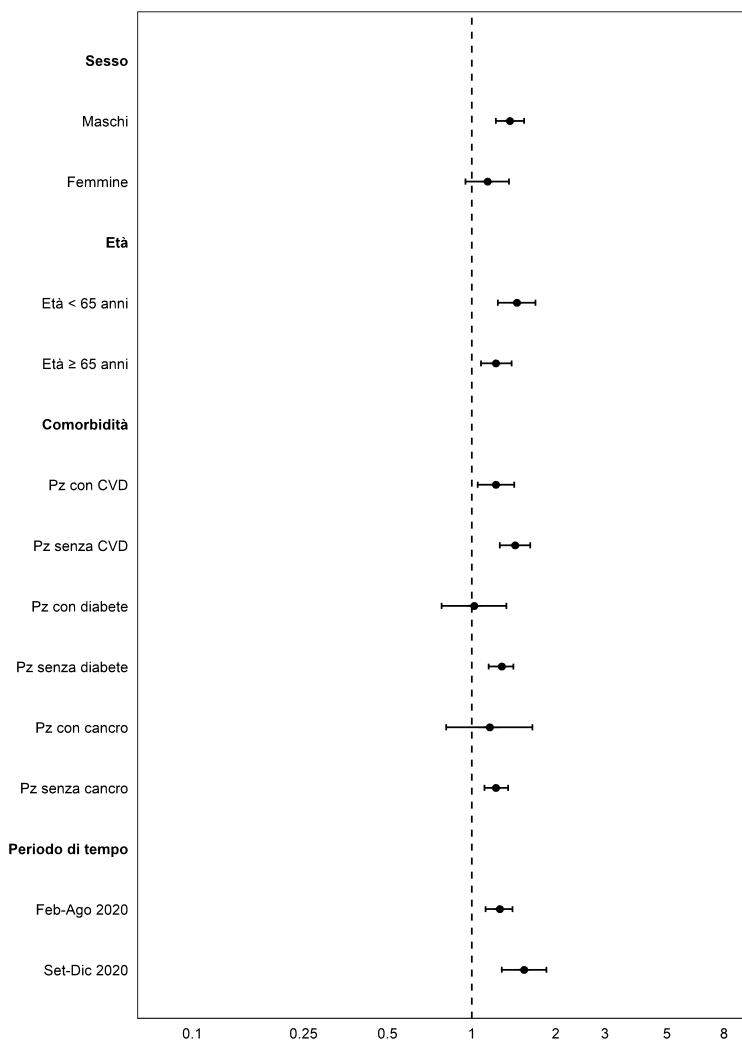
| Outcome                                                     | Rischio relativo Pre-PSM |                    | Rischio relativo Post-PSM * |                    |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| Gruppo "A" – pazienti positivi a SARS-CoV-2                 |                          |                    |                             |                    |
| Ospedalizzazione                                            |                          |                    |                             |                    |
| Non esposti                                                 | 3.711 (9,8%)             | Riferimento        | 527 (10,8%)                 | Riferimento        |
| Esposti                                                     | 854 (16,8%)              | 1,74 (1,62 - 1,87) | 820 (16,9%)                 | 1,59 (1,45 - 1,75) |
| Gruppo "B" – pazienti ospedalizzati e positivi a SARS-CoV-2 |                          |                    |                             |                    |
| Accesso in terapia intensiva                                |                          |                    |                             |                    |
| Non esposti                                                 | 576 (9,3%)               | Riferimento        | 104 (10,4%)                 | Riferimento        |
| Esposti                                                     | 132 (12,0%)              | 1,32 (1,08 - 1,62) | 124 (12,4%)                 | 1,22 (0,93 - 1,56) |
| Ventilazione meccanica                                      |                          |                    |                             |                    |
| Non esposti                                                 | 549 (8,9%)               | Riferimento        | 101 (10,1%)                 | Riferimento        |
| Esposti                                                     | 133 (12,1%)              | 1,41 (1,15 - 1,72) | 127 (12,7%)                 | 1,30 (0,99 - 1,70) |
| Mortalità a 14 giorni                                       |                          |                    |                             |                    |
| Non esposti                                                 | 894 (14,5%)              | Riferimento        | 167 (16,8%)                 | Riferimento        |
| Esposti                                                     | 153 (13,9%)              | 0,96 (0,81 - 1,14) | 148 (14,8%)                 | 0,88 (0,74 - 1,05) |
| Mortalità a 30 giorni                                       |                          |                    |                             |                    |
| Non esposti                                                 | 1.136 (18,4%)            | Riferimento        | 213 (21,4%)                 | Riferimento        |
| Esposti                                                     | 199 (18,1%)              | 0,98 (0,84 - 1,14) | 191 (19,2%)                 | 0,89 (0,77 - 1,03) |

Legenda: \* va interpretato come Hazard Ratio (HR) per il rischio di ospedalizzazione e mortalità, e come Odds Ratio (OR) per il rischio di accesso in terapia intensiva e ventilazione meccanica

Diverse sono le possibili ipotesi che si possono formulare partendo dai risultati menzionati. Da un punto di vista biologico, è possibile ipotizzare che l'aumentato rischio di ospedalizzazione tra gli utilizzatori di azitromicina sia potenzialmente dovuto all'effetto che questo farmaco ha sul microbiota e sul sistema immunitario (5,25,26). Infatti, è possibile che la disbiosi causata da tale farmaco risulti, a seguito di un'alterazione fisiopatologica, in una incapacità da parte del tessuto polmonare di fronteggiare l'infezione. Inoltre, è possibile ipotizzare che parte dei soggetti analizzati assumesse il farmaco studiato in assenza di una sovrainfezione. In tale contesto, è risaputo che l'uso improprio degli antibiotici, in assenza di sovrainfezione batterica, può causare un aumento dei processi proinfiammatori che nel caso dell'infezione da SARS-CoV-2 sono già presenti e che potrebbero ulteriormente esacerbarsi (25, 27, 28). Tuttavia, l'aumento del rischio di ospedalizzazione osservato nei soggetti trattati con azitromicina potrebbe derivare anche da una diversa percezione del rischio dei pazienti e dei medici prescrittori e di conseguenza esitare in una possibile differenza nell'approccio terapeutico sul territorio (28,29). È ormai noto che soprattutto durante le prime fasi della pandemia il management dei pazienti con COVID-19 era di tipo empirico e i trattamenti

utilizzati dipendevano dalla gravità della malattia, dal tipo di sintomi clinici e dal potenziale rischio di progressione (31). Per tale motivo è possibile ipotizzare che i medici propendessero ad utilizzare tale farmaco nei soggetti che presentavano una sintomatologia lieve al fine di prevenire peggioramenti della stessa (21). Tuttavia, questo approccio potrebbe aver portato parte di questi soggetti ad un peggioramento del quadro clinico tale da risultare in un'ospedalizzazione.

**Figura 1**  
**Valutazione del rischio di essere ospedalizzati nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed esposti ad azitromicina: analisi stratificate per caratteristiche demografiche e cliniche**



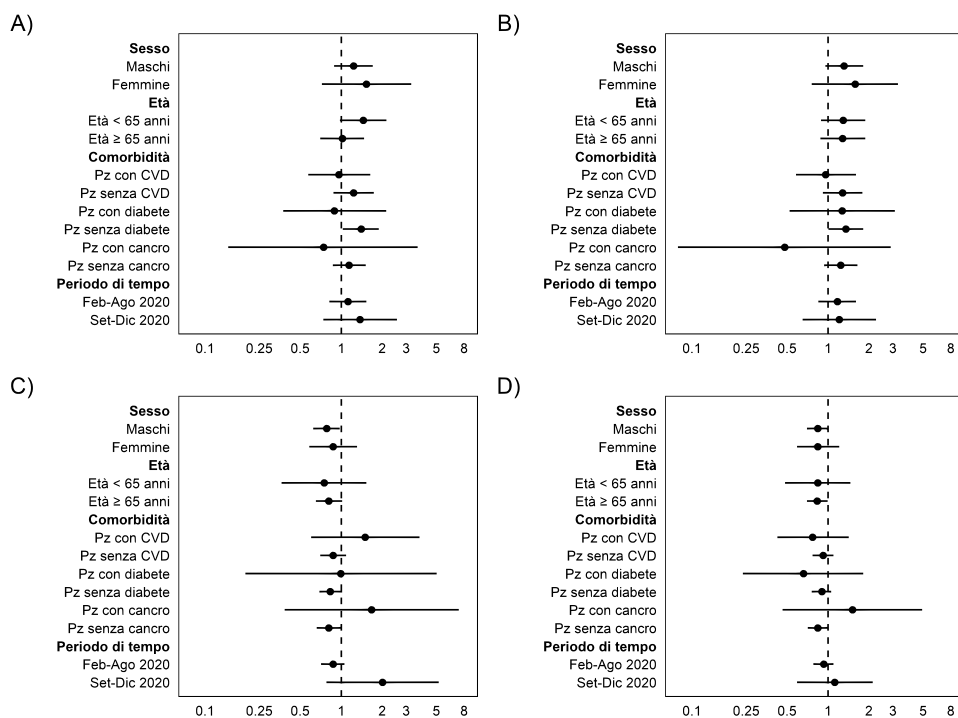
Nella coorte B, tra i soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati nel periodo di osservazione, l'associazione tra la precedente esposizione ad azitromicina e ricorso alla ventilazione meccanica e/o accesso in terapia intensiva è stato valutato utilizzando i modelli di regressione logistica. I risultati sono stati espressi come Odds Ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza (95% CI). Invece, la possibile associazione tra la precedente esposizione ad azitromicina e la mortalità nei primi 14 e 30 giorni di follow-up dalla data indice è stata valutata utilizzando dei modelli di regressione di Cox. I risultati di tali analisi sono stati espressi come HR (95% CI). Infine sono state condotte delle analisi stratificate per le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti selezionati nonché quelle per periodo di selezione dei soggetti.

Come si evince dalla **tabella 2**, nella coorte B, tra i soggetti ospedalizzati e positivi a SARS-CoV-2, non è stata osservata nessuna associazione tra l'uso pregresso di azitromicina ed una variazione significativa nel rischio di accesso in terapia intensiva (OR: 1,22; 95%CI: 0,93-1,56), di ricorso alla ventilazione meccanica (OR: 1,30; 95%CI: 0,99-1,70), della mortalità a 14 giorni (HR: 0,88; 95%CI: 0,74-1,05) e 30 giorni (HR: 0,89; 95%CI: 0,77-1,03) [Tabella 2]. Dalle analisi per sottogruppi si è evinto che l'uso pregresso di azitromicina, rispetto al non uso dell'antibiotico, è stato associato ad un aumentato rischio di accesso in terapia intensiva (OR: 1,40; 95%CI: 1,04-1,86) e ricorso alla ventilazione meccanica (OR: 1,35; 95%CI: 1,02-1,79) nei soggetti non diabetici [**Figura 2**]. Al contrario il precedente uso di azitromicina è stato associato ad una riduzione del rischio di mortalità nei 30 giorni successivi alla data indice nei soggetti di sesso maschile (HR: 0,78; 95%CI: 0,63-0,96), in quelli di età maggiore di 65 anni (HR: 0,83; 95%CI: 0,71, 0,98) e in quelli senza malattia neoplastica (HR: 0,84; 95%CI: 0,72-0,98) [**Figura 2**].

I risultati emersi dalla coorte dei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati supportano le, seppur poche, evidenze attualmente presenti in letteratura e corroborano l'ipotesi che l'uso di azitromicina in caso di infezione da SARS-CoV-2 non abbia alcun beneficio per i pazienti (10,13-16). Tuttavia, i risultati delle analisi stratificate indicano che probabilmente per alcune fasce della popolazione vi sia stata una errata percezione dei rischi associati alla nuova malattia che ha portato non solo ad un maggior rischio di ospedalizzazione ma potenzialmente anche ad un maggior rischio di utilizzo della ventilazione meccanica e/o accesso in terapia intensiva. Anche in questo caso è possibile ipotizzare che ai pazienti con una sintomatologia lieve fosse stata somministrata azitromicina a scopo preventivo ignorando che l'evoluzione della malattia e l'interferenza del farmaco potessero condurre ad un peggioramento della sintomatologia con conseguente aumento del rischio di ospedalizzazione e necessità di cure più invasive. Infine, è possibile ipotizzare che l'intensità delle cure ricevute dalla coorte dei pazienti esposti ad azitromicina durante l'ospedalizzazione potrebbe aver influenzato positivamente il rischio di morte durante il follow-up.

**Figura 2**

**Uso pregresso di azitromicina, nei soggetti positivi a SARS-CoV-2, e rischio di ricorso alla ventilazione meccanica (A), accesso in terapia intensiva (B) e mortalità a 14 (C) e 30 giorni (D) dall'ospedalizzazione**



I risultati presentati in questo lavoro devono essere letti ed interpretati alla luce di alcune limitazioni intrinseche al tipo di studio. In primo luogo, i database amministrativi utilizzati per la realizzazione dello studio non forniscono dati sul management dei pazienti durante il ricovero o sulla gravità della malattia da SARS-CoV-2 (compresa la potenziale presenza di sovrainfezioni batteriche). Inoltre, nonostante sia stato utilizzato il PSM per bilanciare le caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti inclusi nelle diverse coorti di studio (32), è possibile che tra i gruppi vi siano alcune variabili non misurabili, che non sono state del tutto bilanciate, ed impattanti sull'outcome quali la gravità della malattia (33), BMI e tabagismo.

## RISPOSTA

I risultati del presente studio evidenziano un aumentato rischio di ospedalizzazione nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 e trattati con azitromicina rispetto ai non utilizzatori di antibiotici. In aggiunta, nei soggetti positivi al virus e ospedalizzati,

l'uso di azitromicina non è stato associato ad una variazione del rischio di ricorso alla ventilazione meccanica o accesso in terapia intensiva ma al contrario è stato associato ad una riduzione della mortalità durante il follow-up per alcune fasce della popolazione.

Quanto descritto porta ad interrogarsi se durante le fasi critiche della pandemia vi sia stato un uso appropriato dell'azitromicina o se al contrario l'uso empirico di tale farmaco unito ad una percezione distorta della gravità della patologia, in alcune fasce della popolazione, non abbia portato ad un peggioramento del quadro clinico dei pazienti trattati con un conseguente aumento di complicanze.

Ciò sottolinea l'importanza di mantenere ben saldi i principi dell'antibioticoterapia, soprattutto durante un periodo critico come quello pandemico, al fine di preservare l'efficacia degli antibiotici e ridurre la potenziale occorrenza di complicanze, compresa la diffusione di germi antibiotico resistenti.

### Riferimenti bibliografici

- 1- World Health Organization. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 29 th August 2022).
- 2- Bonaventura A, Vecchie A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:319-29
- 3- Perico, N.; Suter, F.; Remuzzi, G. A recurrent question from a primary care physician: How should I treat my COVID-19 patients at home? *Clin. Med. Investig.* 2020, 5, 1–9.
- 4- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
- 5- Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
- 6- Abdelmalek SMA, Mousa A. Azithromycin Misuse During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study from Jordan. *Infect Drug Resist.* 2022 Mar 2;15:747-755. doi: 10.2147/IDR.S351827.
- 7- Sharma, S., Singh, A. & Banerjee, T. Antibacterial agents used in COVID-19: A systematic review and metanalysis. *Environmental Sustainability* 4, 503–513 (2021). <https://doi.org/10.1007/s42398-021-001>
- 8- Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Feb;19(2):147-163. doi: 10.1080/14787210.2020.1813024.
- 9- Nitulescu GM, Paunescu H, Moschos SA, et al. Comprehensive analysis of drugs to treat SARS-CoV-2 infection: mechanistic insights into current COVID-19 therapies. *Int J Mol Med.* 46(2): 467–488. 2020. doi: 10.3892/ijmm.2020.4608.
- 10- RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021 Feb 13;397(10274):605-612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.

- 11- Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf.* 2020 Aug;43(8):691-698. doi: 10.1007/s40264-020- 00976-7.
- 12- Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020 Oct 3;396(10256):959-967. doi: 10.1016/S0140- 6736(20)31862-6.
- 13- Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. ; Henry Ford COVID-19 Task Force. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:396-403. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099. Epub 2020 Jul 2.
- 14- Albani F, Fusina F, Giovannini A, et al. Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Aug 30;9(9):2800. doi: 10.3390/jcm9092800.
- 15- Kokturk N, Babayigit C, Kul S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med.* 2021 Jul;183:106433. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106433.
- 16- Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One.* 2020 Aug 13;15(8):e0237693. doi: 10.1371/journal.pone.0237693.
- 17- Conti S, Ferrara P, Mazzaglia G, et al. Magnitude and time-course of excess mortality during COVID-19 outbreak: population-based empirical evidence from highly impacted provinces in northern Italy. *ERJ Open Res.* 2020 Sep 28;6(3):00458-2020. doi: 10.1183/23120541.00458-2020.
- 18- Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Apr;27(4):646- 647. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.055
- 19- Huang JT, Ran RX, Lv ZH, et al. Chronological Changes of Viral Shedding in Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2158-2166. doi: 10.1093/cid/ciaa631.
- 20- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Treatment and pharmaceutical prophylaxis of COVID-19. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/treatment#:~:text=Use%20of%20antibiotics%20in%20patients,COVID%2D19%20%5B10%5D>. (accessed on 25th August 2022)
- 21- Khan S, Hasan SS, Bond SE, et al., Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022 May;20(5):749-772. doi: 10.1080/14787210.2022.2011719
- 22- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
- 23- Hughes S, Troise O, Donaldson H, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1395-1399. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
- 24- Chedid M, Waked R, Haddad E, et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health.* 2021 May;14(5):570-576. doi: 10.1016/j.jiph.2021.02.001.
- 25- Wypych TP, Marsland BJ. Antibiotics as Instigators of Microbial Dysbiosis: Implications for Asthma and Allergy. *Trends Immunol.* 2018 Sep;39(9):697-711. doi: 10.1016/j.it.2018.02.008

- 
- 26- Yin X, Xu X, Li H, et al. Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Jan;59(1):106462. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106462.
  - 27- McAleer JP, Kolls JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol*. 2018 Jan;48(1):39-49. doi: 10.1002/eji.201646721.
  - 28- Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov;12 Suppl 2:S150-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
  - 29- Arefi MF, Babaei AP, Barzanouni S, et al. Risk Perception in the COVID-19 pandemic; a health promotion approach. *J Educ Health Promot*. 2022 Apr 28;11:118. doi: 10.4103/jehp.jehp\_1162\_21.
  - 30- Hayat K, Mustafa ZU, Ikram MN, et al. Perception, Attitude, and Confidence of Physicians About Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Prescribing Among COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study From Punjab, Pakistan. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 4;12:794453. doi: 10.3389/fphar.2021.794453.
  - 31- Jampani M, Chandy SJ. Increased antimicrobial use during COVID-19: The risk of advancing the threat of antimicrobial resistance. *Health Sci Rep*. 2021 Dec 14;4(4):e459. doi: 10.1002/hsr2.459.
  - 32- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011 May;46(3):399-424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786.
  - 33- National Institutes of Health (NIH). Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. (accessed on 24th August 2022)