



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?

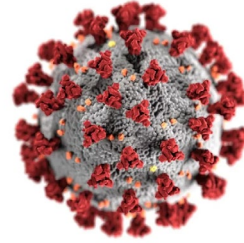
*Valutazione dell'Impatto di COVID-19 ed Elaborazione di Strategie e Strumenti di Mitigazione del Rischio Epidemico (VICES-SMIRE)
Progetto finanziato, come da DGR di Regione Lombardia n. XI/3017/2020 e Decreto DG Welfare n. 7082/2020, per progetti di ricerca in ambito sanitario connessi all'emergenza COVID-19*

Ippazio Cosimo Antonazzo – Università degli studi di Milano Bicocca

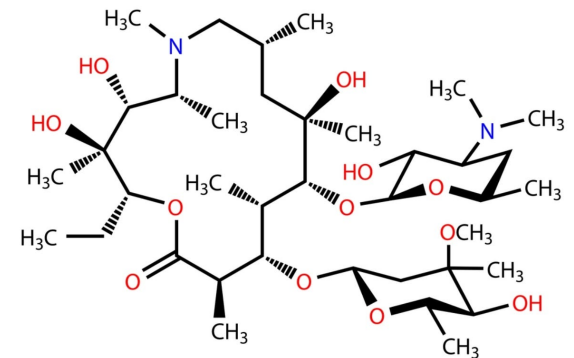
Rapporto sui Farmaci in Toscana 2022

INTRODUZIONE

- Sin dalle prime fasi di diffusione del virus, diversi sono stati i farmaci studiati come possibile alternative terapeutiche per il trattamento della malattia COVID-19



- Studi pregressi hanno ipotizzato un possibile effetto terapeutico dell'azitromicina nel trattamento di diverse patologie virali (es, Zika, rinovirus ed Ebola)
- Ad oggi le **evidenze disponibili** in letteratura su tale farmaco **sono scarse e contrastanti**



OBIETTIVO

- Valutare se l'uso di **azitromicina** è associato ad una **riduzione** del **rischio** di **ospedalizzazione** nei soggetti positivi a SARS-CoV-2.
- Valutare se nei soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati, l'uso pregresso di **azitromicina** è associato ad una **variazione** del **rischio** di ricorso alla **ventilazione meccanica**, all'**accesso in terapia** intensiva e **mortalità** durante il follow-up.

METODI

Selezione delle coorti:

Da tutti soggetti maggiorenni (≥ 18 anni) che presentavano un tampone positivo per SARS-CoV-2 nel periodo 20 Febbraio 2020 – 31 Dicembre 2020 sono state create 2 coorti:

- **Coorte A** includeva tutti i soggetti positivi a SARS-CoV-2 nel periodo **20 Febbraio 2020 - 10 Dicembre 2020**. La data di positività a SARS-CoV-2 è stata considerata come data indice per i soggetti selezionati.
- **Coorte B** includeva tutti i soggetti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati nel periodo **20 Febbraio 2020 - 31 Dicembre 2020**. La data di ospedalizzazione è stata considerata come data indice.

Analisi statistiche:

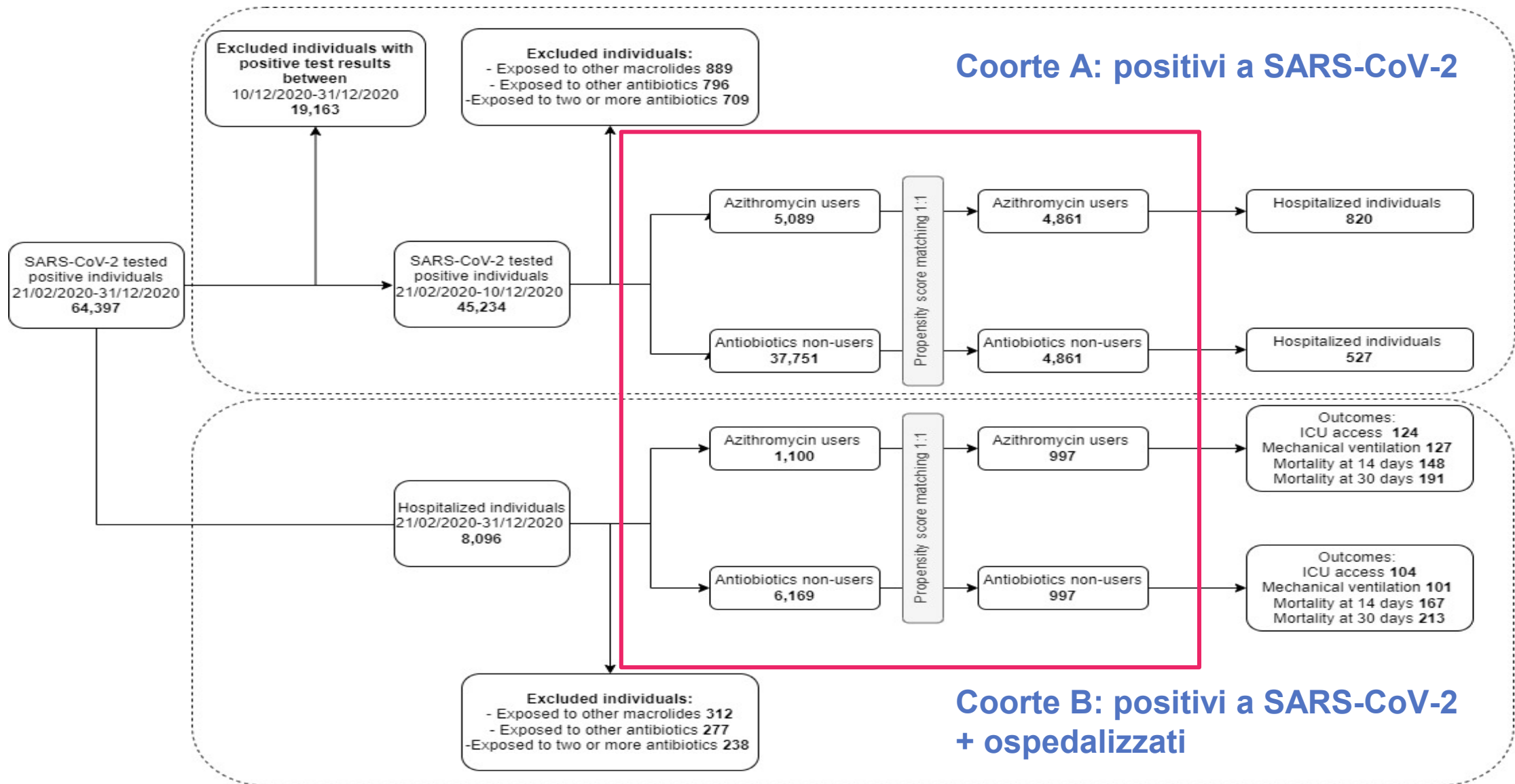
- Le principali **caratteristiche demografiche e cliniche** dei soggetti selezionati sono state **descritte e confrontate tra i diversi gruppi di esposizione**.
- **Propensity score matching** (PSM: età, sesso, comorbidità ed uso concomitante di altri farmaci) è stato applicato per bilanciare le caratteristiche demografiche e cliniche e ridurre possibili bias legati a fattori di confondimento tra i soggetti esposti e non esposti.

METODI

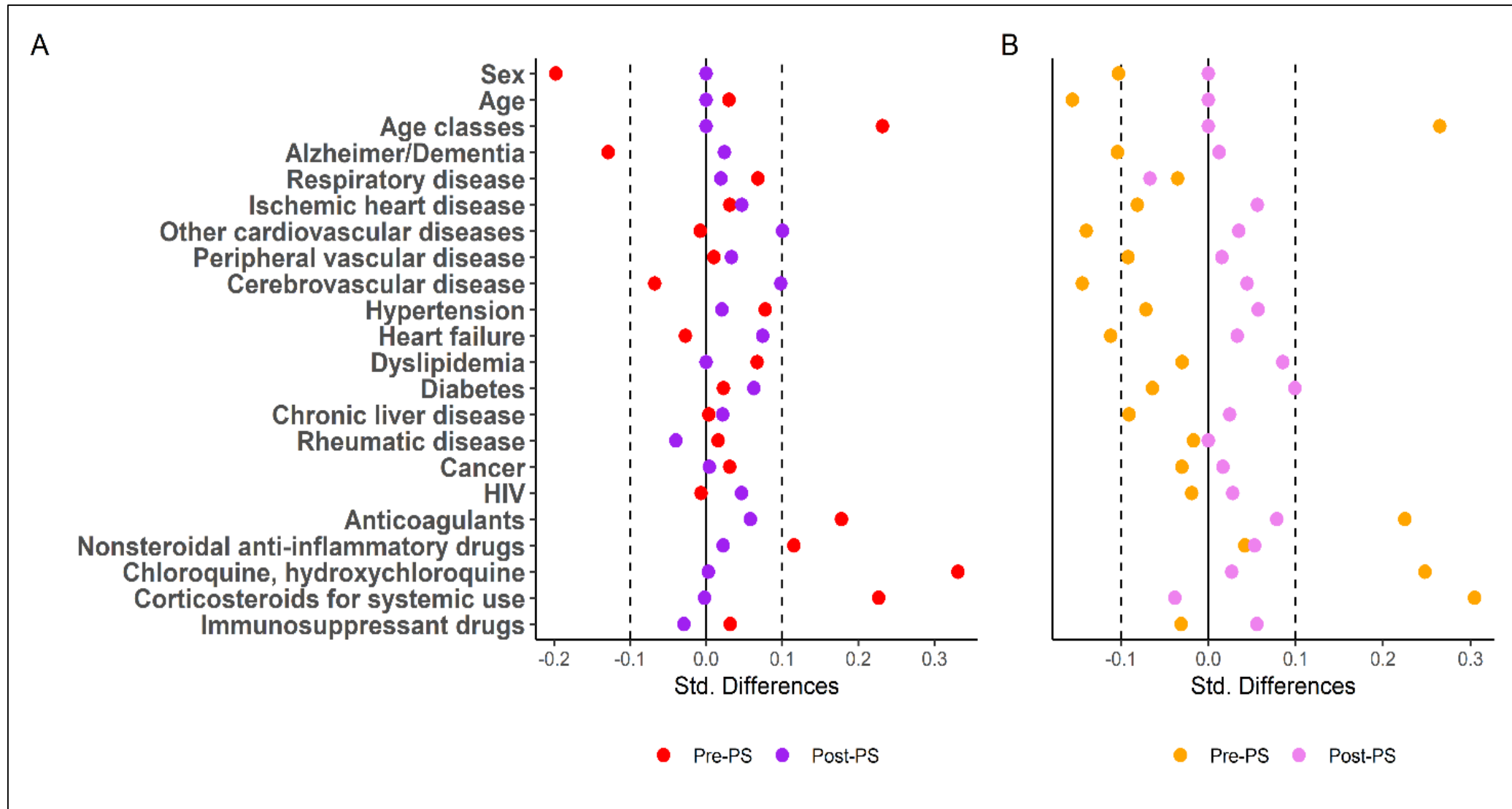
Analisi statistica:

- **Coorte A:**
 - L'associazione tra l'uso di **azitromicina** e il rischio di **ospedalizzazione** nei 21 giorni di follow-up, è stata analizzata usando un modello di regressione **clustered Fine-Gray** utilizzando l'evento morte come rischio competitivo (Hazard Ratio [HR]; [95%CI])
- **Coorte B:**
 - L'associazione tra la precedente esposizione ad **azitromicina** e la **mortalità nei primi 14 e 30 giorni** di follow-up è stata valutata utilizzando dei modelli di **regressione di Cox** (HR and 95%CI).
 - L'associazione tra la precedente esposizione ad **azitromicina** e ricorso alla **ventilazione meccanica e/o accesso in terapia intensiva** è stata valutata utilizzando i modelli di **regressione logistica** (Odds Ratio [OR] and 95%CI).
- Analisi per sottogruppo: età (< 65; ≥ 65 years), sesso, presenza di malattie cardiovascolari (CVDs), diabete, cancro, e periodo di selezione dei soggetti

RISULTATI



RISULTATI

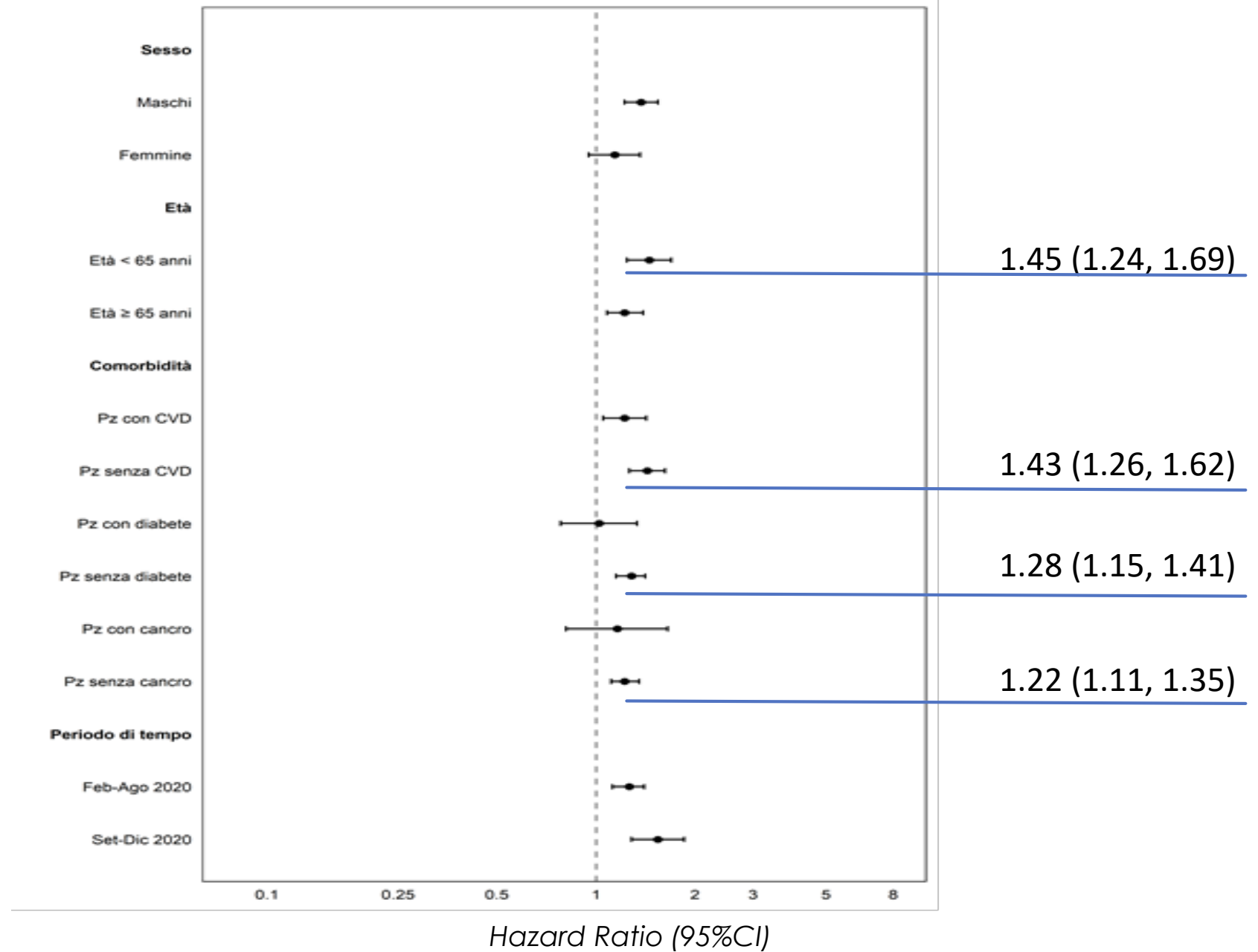


RISULTATI

Outcome	Rischio Relativo Pre-PSM		Rischio Relativo Post-PSM	
Coorte A – pazienti positivi a SARS-CoV-2				
Ospedalizzazione				
<i>Non Esposti</i>	3,711 (9·8%)	<i>Reference</i>	527 (10·8%)	<i>Reference</i>
<i>Esposti</i>	854 (16·8%)	1·74 (1·62, 1·87)	820 (16·9%)	1·59 (1·45 - 1·75)
Coorte B – pazienti positivi a SARS-CoV-2 ed ospedalizzati				
Accesso terapia intensiva				
<i>Non Esposti</i>	576 (9·3%)	<i>Reference</i>	104 (10·4%)	<i>Reference</i>
<i>Esposti</i>	132 (12·0%)	1·32 (1·08, 1·62)	124 (12·4%)	1·22 (0·93 - 1·56)
Ventilazione meccanica				
<i>Non Esposti</i>	549 (8·9%)	<i>Reference</i>	101 (10·1%)	<i>Reference</i>
<i>Esposti</i>	133 (12·1%)	1·41 (1·15, 1·72)	127 (12·7%)	1·30 (0·99 - 1·70)
Mortalità a 14 giorni				
<i>Non Esposti</i>	894 (14·5%)	<i>Reference</i>	167 (16·8%)	<i>Reference</i>
<i>Esposti</i>	153 (13·9%)	0·96 (0·81, 1·14)	148 (14·8%)	0·88 (0·74 - 1·05)
Mortalità a 30 giorni				
<i>Non Esposti</i>	1,136 (18·4%)	<i>Reference</i>	213 (21·4%)	<i>Reference</i>
<i>Esposti</i>	199 (18·1%)	0·98 (0·84, 1·14)	191 (19·2%)	0·89 (0·77 - 1·03)

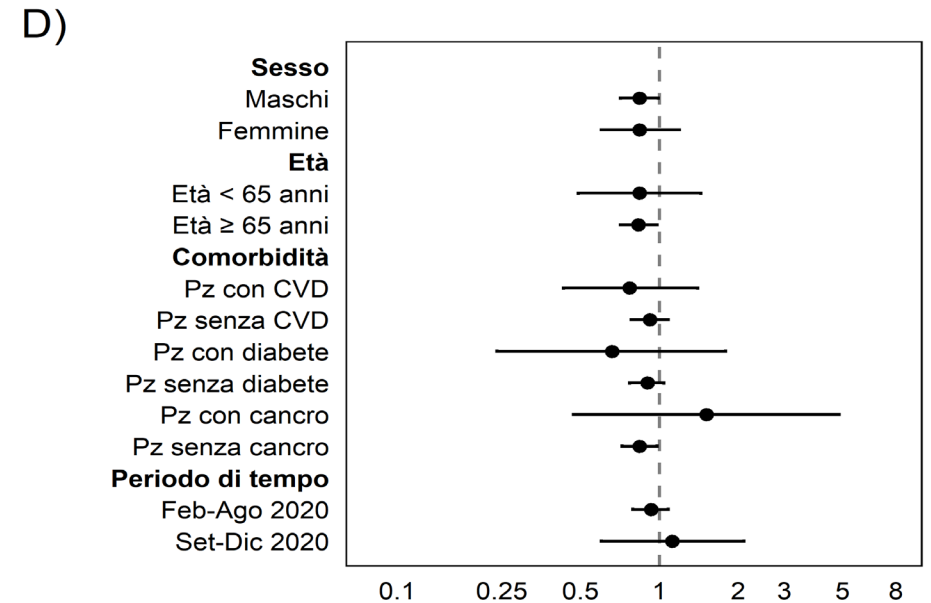
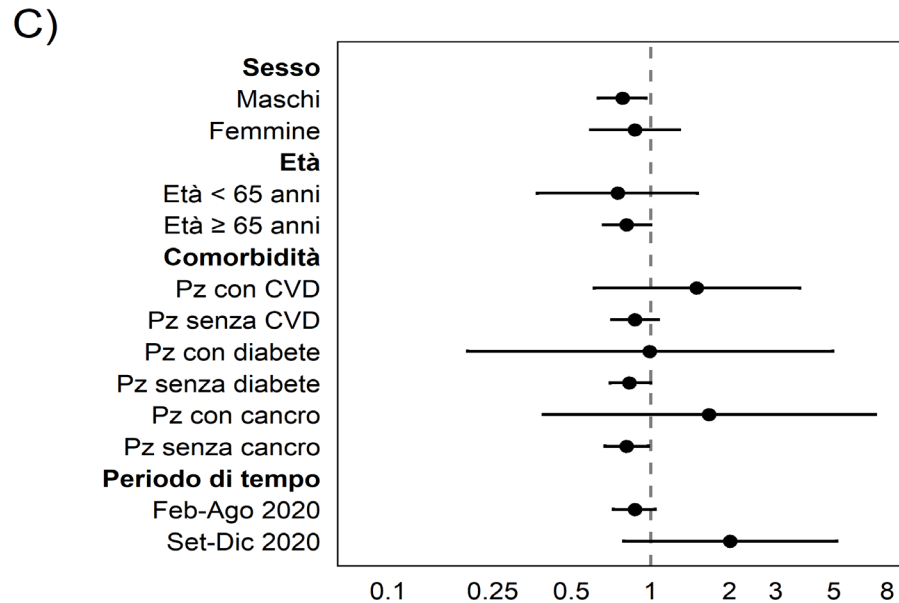
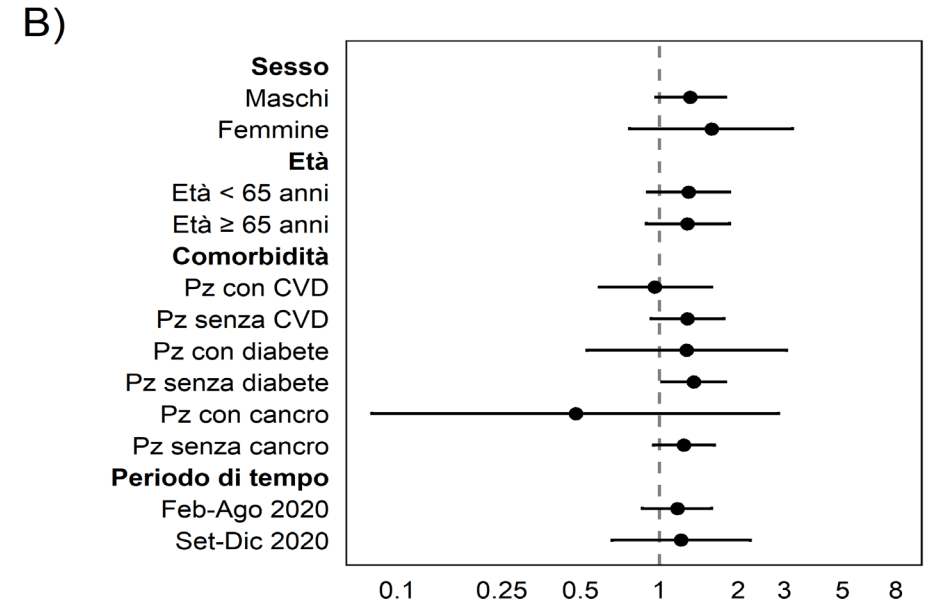
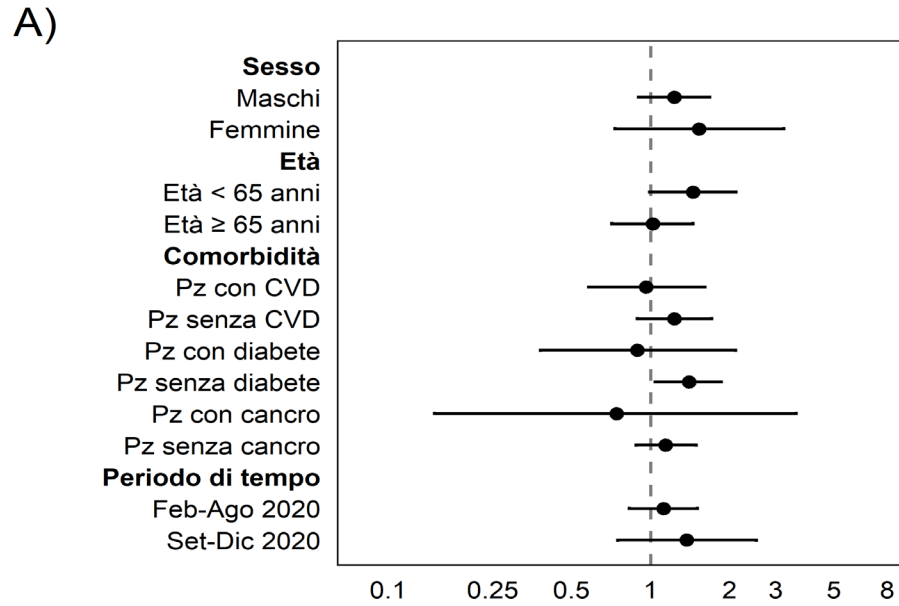
RISULTATI

Coorte A



RISULTATI

Coorte B



A) Accesso in ICU (OR), B) Ventilazione Meccanica (OR), C) Mortalità a 14 giorni and D) Mortalità a 30 giorni (HR)

DISCUSSIONI

- Nei soggetti positivi a SARS-Cov-2 e trattati con azitromicina è stato osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione.
 - **Percezione del rischio.** I medici potrebbero aver utilizzato tale farmaco nei soggetti che presentavano una sintomatologia lieve al fine di prevenire peggioramenti della stessa che di contro ha portato ad un peggioramento del quadro clinico e alla successiva ospedalizzazione dei soggetti.
- Nei soggetti positivi ed ospedalizzati l'uso del farmaco non è stato associato a nessuna variazione nell'occorrenza degli outcome studiati.
 - **Bassa percezione** del rischio tra gli utilizzatori di azitromicina che potrebbe aver portato non solo all'ospedalizzazione ma anche all'accesso in terapia intensiva e/o al ricorso alla ventilazione meccanica
 - **L'intensità delle cure** ricevute durante l'ospedalizzazione potrebbe aver influenzato il rischio di morte nel follow-up.

LIMITI

- I database amministrativi utilizzati 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).
- Nonostante sia stato utilizzato il **PSM** per bilanciare le caratteristiche demografiche e cliniche dei soggetti inclusi nelle diverse coorti di studio, 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 (es. BMI e tabagismo).
- I database utilizzati **non forniscono** informazioni sul **motivo** per il quale **l'antibiotico è stato utilizzato** dal paziente.

CONCLUSIONI

I risultati del presente studio **non** supportano l'ipotesi di un possibile **effetto positivo dell'azitromicina** nei soggetti positivi a **SARS-CoV-2**.

Questo porta ad interrogarsi se durante le fasi critiche della pandemia vi sia stato un **uso appropriato dell'azitromicina**.

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.




ELSEVIER

International Journal of Infectious Diseases

Volume 124, November 2022, Pages 27-34



Azithromycin use and outcomes in patients with COVID-19: an observational real-world study

Ippazio Cosimo Antonazzo¹, Carla Fornari¹, Davide Rozza¹  , Sara Conti¹, Raffaella di Pasquale¹, Paolo Cortesi¹, Shaniko Kaleci¹, Pietro Ferrara¹, Alberto Zucchi², Giovanni Maifredi³, Andrea Silenzi⁴, Giancarlo Cesana¹, Lorenzo Giovanni Mantovani¹, Giampiero Mazzaglia¹

¹ Research Centre on Public Health, University of Milan-Bicocca, Monza, Italy

² Health Protection Agency of Bergamo (ATS Bergamo), Bergamo, Italy

³ Health Protection Agency of Brescia (ATS Brescia), Brescia, Italy

⁴ General Directorate for Health Prevention, Ministry of Health, Rome, Italy

Received 8 July 2022, Revised 1 September 2022, Accepted 5 September 2022, Available online 9 September 2022, Version of Record 27 September 2022.

**Grazie
per
l'attenzione**