



VIA MAIL
SITO sì
IFO sì

**Ai Presidenti degli Ordini
dei farmacisti**

**Ai Componenti
il Comitato Centrale**

Loro Sedi

Si informa che, nell' ambito dell'emergenza COVID-19, in data 9 aprile 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato sul proprio sito la scheda informativa elaborata dalla Commissione Tecnico Scientifica relativa all'antibiotico azitromicina (cfr. 1), utilizzato nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Nella suddetta scheda, l'Agenzia rende espliciti gli indirizzi terapeutici entro cui è possibile prevedere un uso controllato e sicuro dell' antibiotico nell'ambito di questa emergenza fornendo risposte ai seguenti quesiti:

- Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?
- Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?
- Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?
- Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?

In particolare, si ritiene opportuno segnalare che le Linee di indirizzo per l'uso terapeutico dell' azitromicina evidenziano come la mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consentono di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossoclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche. L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.

Per ogni ulteriore informazione è possibile consultare il sito al seguente link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1123276/azitromicina_08.04.2020.pdf/951fa605-0bf9-3882-ae2f-15128fe97a1b

Cordiali saluti.

Roma, 15 aprile 2020

All. 1

Azitromicina nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

In considerazione dell'assenza di terapie di provata efficacia per COVID-19, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire, per ciascun farmaco utilizzato, un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

Inquadramento Azitromicina (compresse da 500mg o polvere per sospensione orale alla concentrazione di 200 mg/5ml) è un antibiotico della famiglia dei macrolidi, autorizzato per il trattamento di infezioni delle alte e basse vie respiratorie, infezioni odontostomatologiche, infezioni della cute e dei tessuti molli, uretriti non gonococciche, ulcere molli. Il dosaggio indicato è 500 mg al giorno per 3 giorni consecutivi.	
Perché alcune fonti indicano il farmaco come utile nella cura di COVID-19?	Razionale La proprietà antibatterica dei macrolidi deriva dalla loro interazione con il ribosoma batterico e la conseguente inibizione della sintesi proteica. Esistono prove che i macrolidi esercitano effetti benefici nei pazienti con malattie polmonari infiammatorie oltre alla loro capacità di inibire la replicazione dei batteri patogeni. Studi <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> hanno dimostrato che i macrolidi mitigano l'infiammazione e modulano il sistema immunitario; in particolare essi si sono mostrati in grado di causare la <i>downregulation</i> delle molecole di adesione della superficie cellulare, ridurre la produzione di citochine proinfiammatorie, stimolare la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari e inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili. Il meccanismo con cui i macrolidi esercitano questi effetti antinfiammatori e immunomodulatori non è ben noto.
Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?	Studi clinici Un'analisi retrospettiva su 408 pazienti con batteriemia da pneumococco identificati nel corso di 10 anni a partire dall'isolamento microbiologico ha evidenziato una riduzione della mortalità ospedaliera nei pazienti in cui ad un beta lattamico è stato associato un macrolide (non sono note via di somministrazione, dosaggio e durata del trattamento) rispetto ai trattati senza macrolide. Gli autori evidenziano i numerosi limiti metodologici del confronto e concludono sulla necessità di uno studio prospettico. Nessuna conclusione può essere tratta rispetto al motivo di questa differenza; la possibilità che esista un effetto che va al di là di quello antibatterico è una delle tante ipotesi perseguibili. In un RCT versus placebo, la claritromicina somministrata per via endovenosa per 3 giorni, in aggiunta alla restante terapia antibiotica, in 200 pazienti con polmonite e sepsi associata al ventilatore meccanico ha ridotto il tempo di ventilazione meccanica, ma non ha avuto alcun impatto sulla mortalità. Un'analisi post hoc dei dati di uno RCT (LARMA trial) su 235 pazienti in ARDs con <i>Acute Lung Injury</i> (ALI) ha permesso di osservare che i 47 pazienti che avevano assunto un macrolide (non è noto per quale via, a quale dose e per quanto tempo) presentavano una riduzione della mortalità a 3 mesi rispetto a coloro che assumevano altri antibiotici.

	Anche in questo caso si tratta di dati preliminari associati ad un elevato numero di confondenti che non consentono di trarre alcuna conclusione. I macrolidi, a causa di possibili effetti antinfiammatori e forse antivirali, sono stati studiati in pazienti con gravi infezioni respiratorie virali (RVI), ma con risultati incoerenti. In un RCT in aperto di pazienti ospedalizzati con influenza (n=107), la terapia di associazione precoce con claritromicina, naprossene e oseltamivir è stata associata alla riduzione della mortalità e della durata del ricovero in ospedale rispetto alla monoterapia con oseltamivir. D'altra parte, in uno studio osservazionale multicentrico (n=733), i macrolidi non sono stati associati a una migliore sopravvivenza in pazienti in condizioni critiche con influenza A (H1N1) pdm09. In un RCT, in cui 50 pazienti adulti ricoverati in ospedale per una infezione da virus influenzale sono stati randomizzati a ricevere oseltamivir e azitromicina o solo oseltamivir, entrambi per 5 giorni, le citochine pro-infiammatorie sono diminuite più rapidamente nel gruppo oseltamivir-azitromicina, ma senza alcuna differenza fra i due gruppi nella clearance virale. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Arabia Saudita su 349 pazienti con MERS non si è osservata alcuna differenza in termini di mortalità a 90 giorni e di clearance virale fra coloro che hanno assunto macrolidi durante il ricovero rispetto a coloro che non li hanno assunti. Anche in questo caso i dati sono da considerare preliminari per i limiti metodologici del tipo di studio. Per quanto riguarda la COVID-19, l'unica evidenza attualmente disponibile riguarda i risultati preliminari di un recentissimo studio, condotto in Francia su pazienti ricoverati affetti da COVID-19 asintomatici, sintomatici con disturbi a carico delle alte vie respiratorie o sintomatici con disturbi alle basse vie respiratorie con caratteristiche non meglio precisate. Si tratta di uno studio a braccio singolo in cui a 20 pazienti è stata somministrata idrossiclorochina in confronto a una coorte controllo costituita da 16 pazienti che non assumevano il farmaco. In alcuni pazienti del gruppo che ha assunto idrossiclorochina, a giudizio clinico, è stata aggiunta azitromicina (6/20 pazienti) per la prevenzione delle sovrainfezioni batteriche. In tale analisi preliminare, gli autori hanno osservato una percentuale più elevata di <i>clearance</i> virale (esito primario dello studio) nei pazienti che avevano assunto azitromicina e idrossiclorochina rispetto a quelli trattati con la sola idrossiclorochina. La forza e l'attendibilità del dato tuttavia vengono messe in discussione da importanti criticità metodologiche: studio non randomizzato, bassa numerosità campionaria complessiva (n=36), numero estremamente piccolo dei soggetti esposti ad azitromicina (n=6), numero relativamente elevato - 6/26 - di persi al follow-up). Infine, un recentissimo report relativo ad un piccolo studio francese, ha mostrato che su 11 pazienti con COVID-19 ricoverati consecutivamente e trattati con idrossiclorochina più azitromicina secondo lo stesso schema posologico usato da Gautret et al., uno è deceduto, 2 sono stati trasferiti in terapia intensiva, in uno il trattamento è stato interrotto per l'allungamento dell'intervallo QT. Dei 10 pazienti sopravvissuti, 8 erano ancora positivi per SARS-CoV2 5-6 giorni dopo l'inizio del trattamento. A fronte delle suddette incertezze in termini di beneficio, si ritiene utile sottolineare il rischio potenziale del prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'associazione dei due farmaci (in particolare in presenza di fattori di rischio noti).
Per quali pazienti è eventualmente raccomandabile?	Linee di indirizzo per l'uso terapeutico La mancanza di un solido razionale e l'assenza di prove di efficacia nel trattamento di pazienti COVID-19 non consente di raccomandare l'utilizzo dell'azitromicina, da sola o associata ad altri farmaci con particolare riferimento all'idrossoclorochina, al di fuori di eventuali sovrapposizioni batteriche.

	L'uso dell'azitromicina per indicazioni diverse da quelle registrate può essere considerato esclusivamente nell'ambito di studi clinici. Gli usi non previsti dalle indicazioni autorizzate e non raccomandati, restano una responsabilità del prescrittore e non sono a carico del SSN.
<i>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse e interazioni farmacologiche?</i>	Avvertenze e principali interazioni (da scheda tecnica): Le principali avvertenze riportate in scheda tecnica riguardano: - Insufficienza epatica grave - Prolungamento dell'intervallo QT In particolare, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina si dovrà tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, in pazienti: ▪ con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT; ▪ in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e della classe III (amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacin, levofloxacin e cloroquina e idrossicloroquina. ▪ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia; ▪ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca. La Società Italiana di Cardiologia ha prodotto un algoritmo rispetto alle interazioni dei farmaci per COVID-19 e intervallo QT: https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf Le principali interazioni con i farmaci utilizzati per COVID-19 (dal Liverpool Drug Interaction group) sono: https://www.covid19-druginteractions.org/ ▪ Atazanavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Lopinavir/Ritonavir (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Cloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T) ▪ Idrossicloroquina (potenziale effetto su tratto Q/T)
<i>Studi in corso in Italia</i>	Si rimanda all'apposita sezione sul sito AIFA: https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19
Bibliografia	Azitromicina scheda tecnica: https://www.aifa.gov.it/trova-farmaco P. Zarogoulidis, et al . Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. European Journal of Clinical Pharmacology 2012; 68: 479–03. Lin SJ et Al. Azithromycin modulates immune response of human monocyte-derived dendritic cells and CD4+ T cells. Int Immunopharmacol. 2016;40:318-326 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916303861?via%3Dihub Martinez JA et Al. Addition of a Macrolide to a β-Lactam-Based Empirical Antibiotic Regimen Is Associated with Lower In-Hospital Mortality for Patients with Bacteremic Pneumococcal Pneumonia Clinical Infectious Diseases 2003; 36 (4) 389–395, https://academic.oup.com/cid/article/36/4/389/437900 Evangelos J et Al. Effect of Clarithromycin in Patients with Sepsis and Ventilator-Associated Pneumonia. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1157–64 https://academic.oup.com/cid/article/46/8/1157/360285 Walkey AJ. Wiener R S corresponding author and Renda S., Macrolide Antibiotics and Survival in Patients With Acute Lung Injury: CHEST 2012; 141(5):1153–1159 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342785/ Hung IFN, et al Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. Chest 151:1069–1080 https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)62393-0/fulltext Martin-Loeches I, et al (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med: 2013; 39:693–702 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094901/

	Lee N, et Al. Anti-inflammatory effects of adjunctive macrolide treatment in adults hospitalized with influenza: a randomized controlled trial. <i>Antiviral Res.</i> 2017; 144: 48–56. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354217301419?via%3Dihub Arabi YM,et Al. Saudi Critical Care Trials group. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. <i>Int J Infect Dis.</i> 2019 Apr; 81:184-190. https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(19)30052-9/fulltext Gautret P et Al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial <i>Journal Pre-proof</i> To appear in: <i>International Journal of Antimicrobial Agents</i> 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996 Molina JM 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. <i>Pre-proof</i> To appear in: <i>Medecine et Maladies Infectieuses</i> 2020 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858?via%3Dihub
--	---